

ISSN 1857-0011



CATEGORIA B

BULETINUL

ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI

ȘTIINȚE MEDICALE

ВЕСТНИК

АКАДЕМИИ НАУК МОЛДОВЫ

МЕДИЦИНА

1(33) 2012

BULLETIN

OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF MOLDOVA

MEDICAL SCIENCES

CHIȘINĂU

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

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

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

1(33)/2012

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.

Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

CHIȘINĂU

2012

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Țîbîrnă, prof., academician,
AŞ, Moldova

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, prof., academician
AŞ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Stanislav Groppa, prof., membru corespondent
AŞ, Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiadi, academician
Gheorghe Ghidirim, academician
Teodor Furdui, academician
Gheorghe Paladi, academician
Diomid Gherman, academician
Eva Gudumac, academician
Mihai Popovici, academician
Ion Corcimaru, membru corespondent
Nicolae Opopol, membru corespondent
Eremia Zota, membru corespondent
Constantin Ețco, doctor habilitat, profesor
Vladimir Hotineanu, doctor habilitat, profesor
Andrei Usatîi, doctor în medicină, conferențiar
Mihail Davidov, prof., academician AŞMR,
Moscova
Aliev Mamed, prof., academician AŞMR,
Moscova
Vladimir Poleacov, membru corespondent
AŞMR, prof., Moscova
Alexandru Paces, membru corespondent
AŞMR, prof., Moscova
Cioizonov Eugen, membru corespondent
AŞFR, prof., Tomsc
Șepotîn Igori, doctor habilitat, prof. Kiev
Nicolai Brico, academic AŞMR, profesor,
Moscova, Rusia
Valeriu Prostomolotov, profesor, doctor în
medicină, Odesa, Ucraina
Robert Piet van Oort, profesor, doctor,
Groningen, Olanda
Irinel Popescu, profesor, doctor, București,
România
Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România
Grigore Băciuț, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România
Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-
Napoca
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România
Viorel Prisacari, doctor habilitat, profesor
Victor Botnaru, doctor habilitat, profesor
Constantin Iavorschi, doctor habilitat, profesor
Anatol Cernâi, doctor habilitat, profesor
Aurel Grosu, doctor habilitat, profesor
Constantin Spănu, doctor habilitat, profesor
Ion Țăbărnă, doctor habilitat, profesor
Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor
Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor
Victor Vovc, doctor habilitat, profesor
Victor Cernat, doctor habilitat, profesor
Mihai Ciocanu, doctor habilitat, conferențiar
Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor
Victor Ghicavâi, doctor habilitat, profesor
Rodica Tarnarutcaia, cercetător științific
stagiar

COPERTĂ: *Ion Timotin*

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.
Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al USMF "Nicolae Testemițanu"

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георгий, академик АН Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО**РЕДАКТОРА**

Абабий Ион, академик АН Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Станислав Гроппа, член-корреспондент
АН Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анестиади Василе, академик АН, проф.,
Молдова
Гидирим Георге, академик АН, проф.,
Молдова
Фурдуй Теодор, академик АН, проф.,
Молдова
Палади Георге, академик АН, проф.,
Молдова
Герман Диомид, академик АН, проф.,
Молдова
Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова
Попович Михай, академик АН, проф.,
Молдова
Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова
Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова
Зота Еремия, чл.-корр., АН, проф., Молдова
Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова
Хотиняну Владимир, д.м.н., проф.,
Молдова
Усатый Андрей, к.м.н. Молдова
Михаил Давыдов, академик РАН, проф.,
Москва, Россия
Алиев Мамед, академик РАН, проф.,
Москва, Россия
Владимир Поляков, чл.-корр. РАН,
проф., Москва, Россия
Александр Пачес, чл.-корр. РАН, проф.,
Москва, Россия
Чойзонзов Евгений, чл.-корр. РАН,
проф., Томск, Россия
Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев,
Украина
Николай Брико, академик РАН,
профессор, Москва, Россия
Валерий Простомолотов, д.м.н., проф.,
Одесса, Украина
Роберт Пиет ван Оорт, проф., Гронинген
Голландия
Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния
Костин Николае, проф., Клуж-Напока,
Румыния
Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока,
Румыния
Еремия Александру, проф., Клуж-Напока,
Румыния
Аурел Иван, профессор, др., Иашь,
Румыния
Присакарь Виорел, д.м.н., проф., Молдова
Ботнар Витор, д.м.н., проф., Молдова
Константин Яворски, д.м.н., проф.
Черный Анатолий, д.м.н., проф., Молдова
Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова
Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова
Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова
Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова
Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова
Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чокану Михай, д.м.н., Молдова
Чобану Георгий, д.м.н., проф., Молдова
Гикавий Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Тарнаруккая Родика, науч. сотрудник,
Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Tibirna, MAsci
academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR –IN-CHIEF

Ion Ababii, MAsci academician, prof.,
Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Stanislav Groppa, MAsci Corr. Membr.
Moldova

EDITORIAL BOARD

Vasile Anestiadi prof., ASci academician,
Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician,
Moldova
Teodor Furdui, prof., ASci academician,
Moldova
Gheorghe Paladi prof., ASci academician,
Moldova
Diomid Gherman, prof., ASci academician,
Moldova
Eva Gudumac, prof., ASci academician,
Moldova
Mihai Popovici, prof., ASci academician,
Moldova
Ion Corcimaru, prof, ASci Corr.Membr.
Moldova
Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr.
Moldova
Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr.
Moldova
Constantin Ețco, Prof., MD, DMSci, Moldova
Vladimir Hotineanu, Prof., MD, DMSci,
Moldova
Andrei Usatii, MD, CMSci, Moldova
Mihail Davidov, prof., RAMSci academician,
Moscow
Aliev Mamed, prof., RAMSci academician,
Moscow
Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr.
Membr., Moscow
Alexandru Paces, prof., RAMSci Corr.
Membr., Moscow
Choizonov Eugen, prof., RAMSci Corr.
Membr., Tomsk
Șepotîn Igori, Prof., MD, DMSci Ukrain
Nicolai Brico, academic AŞMR, profesor,
Moscova, Rusia
Valeriu Prostomolotov, prof. MD, DM Sci
Odesa, Ukrain
Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda
Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania
Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania
Băciuț Grigore, prof. Cluj-Napoca, Romania
Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca,
România
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România
Viorel Prisacari, Prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Botnaru, Prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Iavorschi, doctor habilitat, profesor
Anatol Cernii, Prof., MD, DMSci, Moldova
Aurel Grosu, Prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Spinu, Prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Tibirna, Prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Moldovanu, Prof., MD, DMSci, Moldova
Nicolae Gladun, Prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vovc, Prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Cernat, Prof., MD, DMSci, Moldova
Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova
Gheorghe Ciobanu, Prof., MD, DMSci,
Moldova
Victor Ghicavii, Prof., MD, DMSci, Moldova
Rodica Tarnarutcaia, researcher, intern,
Moldova

S U M A R

СОДЕРЖАНИЕ

S U M M A R Y

- Ion Ababii, Viorel Prisacari.** *Ион Абабий, Виорел Присакарь.* **Ion Ababii, Viorel Prisacari.** 15
 Activitatea științifică în USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada 1991-2010 (20 de ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova).
 Научная деятельность ГУМФ им. Николая Тестемитану в 1991-2010 годы (к 20-летию со дня провозглашения независимости Республики Молдова).
 Scientific activity in SUMPh „Nicolae Testemițanu” in the period of 1991-2010 (20 years of independency of the Republic of Moldova).

CERCETĂRI
FUNDAMENTALEФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯFUNDAMENTAL
RESEARCH

- Valentin Gudumac, Victor Râvneac, Olga Tagadiuc, Veronica Sardari, Lilia Andronache, Olga Ștârba.** *Валентин Гудумак, Виктор Рывняк, Ольга Тагадюк, Вероника Сардарь, Лилия Андранаке, Ольга Штырба.* **Valentin Gudumac, Victor Râvneac, Olga Tagadiuc, Veronica Sardari, Lilia Andronache, Olga Ștârba.** 22
 Influența unor compuși biologici activi autohtoni asupra activității enzimelor lizozomale în ficat în ciroza hepatică experimentală.
 Влияние местных биологически активных соединений на активность лизосомальных ферментов в печени при экспериментальном циррозе.
 Influence of the local biologically active compounds on the activity of the liver lysosomal enzymes in experimental cirrhosis.
- Victor Râvneac, Valentin Gudumac, Elena Râvneac.** *Виктор Рывняк, Валентин Гудумак, Елена Рывняк.* **Victor Râvneac, Valentin Gudumac, Elena Râvneac.** 25
 Participarea catepsinei B la biodegradarea colagenului în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale.
 Участие катепсина B в биодegradации коллагена при регрессии экспериментального цирроза печени.
 Cathepsin B participation in collagen biodegradation during the recovery from experimental hepatic cirrhosis.
- Eva Gudumac, Olesea Prisăcaru.** *Ева Гудумак, Олеся Присăкару.* **Eva Gudumac, Olesea Prisăcaru.** 31
 Rolul peptidelor cu masă moleculară medie în agregarea celulelor sangvine în arsurile termice la copii.
 Роль среднемолекулярных пептидов в агрегации клеток крови во всех периодах ожоговой болезни у детей.
 Medium molecular weight peptides and its role in blood cells aggregation in thermal burns in children.
- Eva Gudumac, Olesea Prisăcaru.** *Ева Гудумак, Олеся Присăкару.* **Eva Gudumac, Olesea Prisăcaru.** 35
 Lipid peroxidation and antioxidant protection in thermal burns in children.
 Перекисное окисление липидов и антирадикальная защита у больных детей с термической травмой.
 Oxidarea peroxidică a lipidelor și protecția antioxidantă în arsurile termice la copii.
- Ninel Revenco, Angela Drușcă.** *Нинел Ревенко, Анжела Друшкэ.* **Ninel Revenco, Angela Drușcă.** 38
 Bariera antioxidantă în artrita juvenilă idiopatică.
 Состояние антиоксидантного барьера при ювенильном идиопатическом артрите.
 The antioxidant barrier of the juvenile idiopathic arthritis.
- Olga Ștârba, Olga Tagadiuc, Valeriu Rudic, Valentin Gudumac, Larisa Procopișin, Lilia Andronache.** *Ольга Штырба, Ольга Тагадюк, Валериу Рудик, Валентин Гудумак, Лариса Прокопишин, Лилия Андранаке.* **Olga Ștârba, Olga Tagadiuc, Valeriu Rudic, Valentin Gudumac, Larisa Procopișin, Lilia Andronache.** 42
 Acțiunea polizaharidelor sulfatate din *Spirulina platensis* asupra unor indici biochimici ai sângelui periferic în normă și inflamația aseptică.
 Влияние сульфатированных полисахаридов *Spirulina platensis* на некоторые биохимические показатели периферической крови в норме и при асептическом воспалении.
 Sulfatate polysaccharides from *Spirulina platensis* action on some biochemical indicators of the peripheral blood in physiological norm and aseptic inflammation.

- Victor Popescu, Ion Corcimaru, Cristina Butovscaia, Sanda Buruiiană, Anastasia Buza, Andrei Țâbârnă.** Utilitatea potențială a profilurilor metilice ale ADN pentru procesul de promovare a markerilor molecular-epigenetici în diagnosticul diferențial al leucemiilor acute. **Виктор Понеску, Ион Корчмару, Кристина Бутовская, Санда Буруянэ, Анастасия Буза, Андрей Цыбырнэ.** Потенциальное соответствие профилей метилирования ДНК для процесса выдвигения молекулярно-эпигенетических маркеров в дифференциальной диагностике острой лейкемии. **Victor Popescu, Ion Corcimaru, Cristina Butovscaia, Sanda Buruiiană, Anastasia Buza, Andrei Țâbârnă.** Potential utility of DNA methylation profiles for the molecular-epigenetic markers promoting process regarding acute leukemia differential diagnostic. 46
- Lilian Șaptefrați, Vitalie Mazuru, Lucian Rudico, Valeriu David, Tatiana Globa.** Expresia factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) și a receptorului lui (VEGFR2) în procesul progresiei neoplaziei de cervix uterin. **Лилиан Шантефраць, Виталие Мазуру, Лучиан Рудько, Валериу Давид, Татьяна Глоба.** Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия VEGF и его рецептора VEGFR2 в процессе прогрессии неоплазии шейки матки. **Lilian Șaptefrați, Vitalie Mazuru, Lucian Rudico, Valeriu David, Tatiana Globa.** Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and its Receptor-2 (VEGFR-2) in progression of uterine cervix neoplasia. 49
- Tatiana Globa, Vitalie Mazuru, Lilian Șaptefrați, Elina Pelin.** Analiza morfometrică a populației mastocitelor din prostata umană. **Татьяна Глоба, Виталие Мазуру, Лилиан Шантефраць, Елина Пелин.** Морфометрический анализ популяции тучных клеток в предстательной железе человека. **Tatiana Globa, Vitalie Mazuru, Lilian Șaptefrați, Elina Pelin.** Morphometric analysis of the mast cell population from human prostate. 54
- Vitalie Mazuru, Oxana Mazuru, Valeriu David, Tatiana Globa, Lilian Șaptefrați.** Rolul factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF) în cancerogeneza cervixului uterin de origine scuamocelulară. **Виталие Мазуру, Оксана Мазуру, Валериу Давид, Татьяна Глоба, Лилиан Шантефраць.** Роль фактора роста производного из тромбоцитов в развитии плоскоклеточного рака шейки матки. **Vitalie Mazuru, Oxana Mazuru, Valeriu David, Tatiana Globa, Lilian Șaptefrați.** The role of Platelet-Derived Growth Factor in Squamous Cell Carcinoma Development of the Uterine Cervix. 58
- Diana Osadci, Tudor Rotaru, Nicolae Ghidirim, Mariana Vârlan.** Evaluarea citologică a adenocarcinomului depistat în frotiurile cervico-vaginale. **Диана Осадчий, Тудор Ротару, Николае Гидирим, Мариана Вырлан.** Цитологическая оценка, аденокарциномы, обнаруженной в шеечно-влагалищных мазках. **Diana Osadci, Tudor Rotaru, Nicolae Ghidirim, Mariana Vârlan.** Cytological evaluation of adenocarcinoma found in cervico-vaginal smears. 62
- Alexei Darii.** Morfologia plexurilor coroide. **Алексей Дарий.** Морфология сосудистых сплетений. **Alexei Darii.** Morphological study of choroid plexus. 64
- Tamara Hacina.** Enigmele zonelor vasculare reflexogene. **Тамара Хачина.** Загадки сосудистых рефлексогенных зон. **Tamara Hacina.** Enigma of the vascular reflexogene areas. 68
- Cristina Butovschi, Ghenadie Curocichin.** Determinantele genetice ale parametrilor ECG. **Кристина Бутовская, Геннадий Курочкин.** Генетические детерминанты параметров ЭКГ. **Cristina Butovschi, Ghenadie Curocichin.** Genetic determinants of ECG parameters. 71
- Natalia Caproș.** Concentrația plasmatică a apolipoproteinelor A și B la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. **Наталья Капрош.** Сывороточная концентрация аполипопротеинов А и В у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. **Natalia Caproș.** Serum A and B apolipoproteins concentration in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. 80

Rodica Bugai. Pancreatita cronică și mutațiile R122H și N29I ale tripsinogenului cationic.	Родика Бугай. Хронический панкреатит и мутации R122H и N29I катионического трипсिनогена.	Rodica Bugai. Chronic pancreatitis and R122H and N29I mutations of the gene encoding cationic tripsinogen.	86
Rodica Bugai. Rolul mutațiilor genice PSTI/SPINK1 în pancreatita cronică.	Родика Бугай. Роль генетических мутаций PSTI/SPINK1 в развитии хронического панкреатита.	Rodica Bugai. The role of PSTI/SPINK1 gene mutations in chronic pancreatitis.	90

SĂNĂTATE PUBLICĂ

ОБЩЕСТВЕННОЕ
ЗДОРОВЬЕ

PUBLIC HEALTH

Angela Paraschiv. Studiu de evaluare a unor factori de risc în dezvoltarea hepatitelor virale.	Анжела Параскив. Исследование влияния факторов риска на развитие вирусных гепатитов.	Angela Paraschiv. Evaluation study of risk factors in the development of viral hepatitis.	94
Dumitru Tintiuc, Anatol Negară, Tudor Grejdianu, Victoria Hasnaș, Natalia Blaja-Lisnic, Leonid Margine, Alexandr Lavric. Unele particularități medico-sociale ale persoanelor longevive.	Думитру Тинтюк, Анато́л Негарэ, Тудор Греждяну, Хаснаш Виктория, Наталья Блажа-Лисник, Леонид Маржине, Александр Лаврик. Некоторые медико-социальные особенности увеличения продолжительности жизни пожилого населения.	Dumitru Tintiuc, Anatol Negară, Tudor Grejdianu, Victoria Hasnaș, Natalia Blaja-Lisnic, Leonid Margine, Alexandr Lavric. Some medico-social particularities persons of old people (80 years and over).	100
Dumitru Tintiuc, Leonid Margine, Tudor Grejdeanu, Ludmila Margine. Dezvoltarea energiei atomice și impactul ei asupra sănătății populației.	Думитру Тинтюк, Леонид Маржине, Тудор Греждяну, Людмила Маржине. Развитие атомной энергетики и ее влияние на здоровье населения.	Dumitru Tintiuc, Leonid Margine, Tudor Grejdeanu, Ludmila Margine. Development of atomic energy and its impact on people's health.	103
Elena Florea, Anatol Negară, Tudor Grejdean, Natalia Blaja-Lisnic, Victoria Voloceai. Particularități medico-sociale ale stării de sănătate a persoanelor singuratice.	Елена Флоря, Анато́л Негарэ, Тудор Греждян, Наталья Блажа-Лисник, Виктория Волочай. Некоторые медико-социальные особенности состояния здоровья одиноких людей.	Elena Florea, Anatol Negară, Tudor Grejdean, Natalia Blaja-Lisnic, Victoria Voloceai. The medico-social Issues of health status of lonely persons from urban areas.	106
Mihail Palanciuc, Mihail Plopa. Influența mortalității populației asupra situației demografice din Republica Moldova.	Михаил Паланчук, Михаил Плопа. Влияние смертности населения на демографическую ситуацию в Республике Молдова.	Mihail Palanciuc, Mihail Plopa. Population mortality influence on the demographic situation in Republic of Moldova.	109
Irina Tripac. Screeningul familiilor cu risc sporit de cancer ereditar al organelor reproductive la femei.	Ирина Трипак. Скрининг рака репродуктивных органов в наследственно-отягощенных семьях.	Irina Tripac. The screening of families with hereditary susceptibility to cancer of reproductive organs.	112
Constantin Ețco, Varfolomei Calmâc, Ion Bahnarel. Educația pentru sănătate și promovarea modului sănătos de viață.	Константин Еțко, Варфоломей Калмык, Ион Бахнарел. Оптимизация деятельности по медико-гигиеническому воспитанию и формированию здорового образа жизни.	Constantin Ețco, Varfolomei Calmâc, Ion Bahnarel. Optimization of education for health activity and promoting of a healthy lifestyle.	117

- Viorel Prisacari, Ion Berdeu. Виорел Присакарь, Ион Бердеу.** Antibio-rezistența/sensibilitatea microorganismelor din infecțiile septico-purulente nozocomiale pe modelul secțiilor de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare. **121**
- Iana Baranețchi.** Studiu asupra epidemiologiei infecțiilor septico-purulente de profil traumatologic. **126**
- Elena Ciobanu.** Indicii calității apei potabile – factori de risc în instalarea osteoartrozei. **131**
- Lilia Lupu, Constantin Crețu, Alexandru Gavriliuc, Angela Filimon, Rodica Ignat, Maria Munteanu, Ala Cebotari, Ghenadie Curocichin.** Estimarea comparativă a stării de sănătate a studenților admiși la USMF „Nicolae Testemițanu” în anii 2002-2004 și 2010. **134**
- Cătălina Croitoru.** Dinamica capacității de muncă a elevilor în procesul de lucru la computer. **138**
- Grigore Friptuleac, Vladislav Rubanovici.** Aportul proteinelor în alimentația elevilor din instituțiile preuniversitare cu profil sportiv. **142**
- Angela Cazacu-Startu, Rodica Selivestru.** Interdependența factorilor de risc și a indicilor spirometrici în maladiile respiratorii cronice. **148**
- Adrian Tănase, Petru Cepoia.** Activitatea serviciului de dializă din Republica Moldova în perioada 2002-2011. **151**

BOLI INTERNE

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL DISEASES

- Aurel Grosu, Cristina Gratii.** Hipertiroidia și riscul dezvoltării fibrilației atriale. **157**

- Valeriu Revenco, Georgeta Mihalache, Viorica Ochișor, Marcel Abraș.* Insulinorezistența la pacienții cu hipertensiune arterială și influența agoniștilor receptorilor imidazolinici I₁. *Валериу Ревенко, Жоржета Михалаки, Виорика Окишор, Марчел Абраш.* Инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией и воздействие агонистов имидазолиновых рецепторов I₁. *Valeriu Revenco, Georgeta Mihalache, Viorica Ochișor, Marcel Abraș.* The influence of imidazolinic receptor agonists. 163
- Valeriu Revenco, Viorica Ochișor, Georgeta Mihalache, Marcel Abraș.* Nebivololul în tratamentul pacienților cu sindrom metabolic: efecte hemodinamice și metabolice. *Валериу Ревенко, Виорика Окишор, Жоржета Михалаки, Марчел Абраш.* Небиволол в лечении пациентов с метаболическим синдромом: гемодинамические и метаболические эффекты. *Valeriu Revenco, Viorica Ochișor, Georgeta Mihalache, Marcel Abraș.* Nebivolol in the treatment of patients with metabolic syndrome: hemodynamic and metabolic effects. 167
- Diana Sasu, Alexandru Carauș.* Influența medicației de durată cu Ramipril și Eprosartan asupra funcției diastolice și insulinorezistenței la pacienții cu hipertensiune arterială. *Диана Сасу, Александру Караш.* Влияние длительной терапии Рамиприлом и Эпросартаном на диастолическую функцию и инсулинорезистентность у больных с гипертонической болезнью. *Diana Sasu, Alexandru Carauș.* The influence of long term medication with Ramipril and Eprosartan on diastolic function and insulin resistance at the patient with hypertension. 171
- Svetlana Protopop, Leonid Lișii, Tatiana Cucu, Doina Gangur.* Efectele cardiovasculare ale insulinei. *Светлана Протопоп, Леонид Лысый, Татьяна Куку, Дойна Гангур.* Сердечно-сосудистые эффекты инсулина. *Svetlana Protopop, Leonid Lișii, Tatiana Cucu, Doina Gangur.* Cardiovascular effects of insulin. 176
- Elena Samohvalov.* Anemia bolii cronice în lupus eritematos sistemic. *Елена Самохвалов.* Анемия хронического заболевания при системной красной волчанке. *Elena Samohvalov.* Anaemia of chronic disease in systemic lupus erythematosus. 181
- Serghei Buturov, Veaceslav Gonciar, Ivan Butorov, Valentin Calancea.* O nouă abordare a tratamentului bronhopneumopatiei cronice obstructive în exacerbare. *Сергей Бутуров, Вячеслав Гончар, Иван Буторов, Валентин Каланча.* Новый подход к лечению хронической обструктивной болезни легких в фазе обострения. *Serghei Buturov, Veaceslav Gonciar, Ivan Butorov, Valentin Calancea.* A new approach to treat chronic obstructive pulmonary disease in the exacerbation phase. 187
- Serghei Buturov, Veaceslav Gonciar, Ivan Butorov, Valentin Calancea.* Eficacitatea și inofensivitatea tratamentului antiinflamator de durată în evoluția stabilă a bronhopneumopatiei cronice obstructive. *Сергей Бутуров, Вячеслав Гончар, Иван Буторов, Валентин Каланча.* Эффективность и безопасность длительного противовоспалительного лечения при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких. *Serghei Buturov, Veaceslav Gonciar, Ivan Butorov, Valentin Calancea.* Efficacy and safety of long-term anti-inflammatory treatment in stable evolution of chronic obstructive pulmonary disease. 190
- Nicolae Bodrug, Doina Barba, Anatolie Negară, Ala Zlatovcean.* Perspectivele tratamentului cu ozonoterapie al pacienților vârstnici. *Николае Бодруг, Дойна Барба, Анатолие Негарэ, Ала Златовчан.* Перспективы комплексного лечения пожилых больных с использованием озонотерапии. *Nicolae Bodrug, Doina Barba, Anatolie Negară, Ala Zlatovcean.* Prospects for complex treatment in elderly patients with ozone therapy. 195

- Svetlana Ţurcan, Vlada-Tatiana Dumbrava, Anatol Rotaru, Iuliana Lupaşco, Tatiana Burda, Ludmila Tofan-Scutaru, Ina Romanciuc, Gheorghe Harea.** Impactul tratamentului cu unde milimetrice asupra stării funcţionale a ficatului în hepatita cronică C. **Svetlana Ţurcan, Vlada-Tatiana Dumbrava, Anatol Rotaru, Iuliana Lupaşco, Tatiana Burda, Ludmila Tofan-Scutaru, Ina Romanciuc, Gheorghe Harea.** Воздействие микроволновой терапии на функциональное состояние печени при вирусном гепатите C. 198
- Eugen Cobâleanschii, Liubovi Cobâleancaia.** Studiarea hemodinamicii hepatice prin doppler color în hepatita cronică prin virusul B. **Eugen Cobâleanschii, Liubovi Cobâleancaia.** Исследование печеночной гемодинамики методом цветного доплеровского картирования при хроническом вирусном гепатите B. 200
- Vladimir Valica, Sergiu Parii, Liliana Rusnac, Mihail Todiraş, Natalia Petrova, Pavel Golovin.** Rezultatele Proiectului „Implementarea în practica medicală a capsulelor *Neamon-Hepa* pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice”. **Vladimir Valica, Sergiu Parii, Liliana Rusnac, Mihail Todiraş, Natalia Petrova, Pavel Golovin.** Результаты проекта по инновациям и трансферу технологий «Внедрение в медицинскую практику препарата в капсулах *Неамон-Хепа* в лечении и профилактике цирроза печени». 203
- Olga Corlăteanu.** Evaluarea toleranței la efortul fizic a pacienților cu ciroză hepatică. **Olga Corlăteanu.** Оценка толерантности к физической нагрузке у пациентов с циррозом печени. 207
- Nicolae Bacinschi.** Eficacitatea preparatelor entomologice în hepatita virală cronică. **Nicolae Bacinschi.** Эффективность энтомологических препаратов при хроническом вирусном гепатите. 210
- Ghenadie Cărăușu, Mariana Cărăușu.** Particularitățile clinice ale comorbidităților psihiatrice în depresia rezistentă. **Ghenadie Cărăușu, Mariana Cărăușu.** Клинические особенности сопутствующих психиатрических заболеваний при резистентной депрессии. 214
- Ghenadie Cărăușu, Mariana Cărăușu.** Factori ai terapiei neadecvate în depresia rezistentă. **Ghenadie Cărăușu, Mariana Cărăușu.** Факторы неадекватной терапии при резистентной депрессии. 218
- B.Ф. Простомолотов.** Пограничные психические расстройства у женщин. **Простомолотов В.Ф.** Тумбурări psihice limitrofe la femei. 220
- B.Ф. Простомолотов.** Патологическое воровство (клептомания) в теории и реальной жизни. **Простомолотов В.Ф.** Фуртул патологic (cleptomania) în teorie și viața reală. 232

Pârțac Ion. Principii de recuperare kinetică a persoanelor cu accident vascular cerebral ischemic începând cu perioada hiperacută a maladiei. **Пырцак Ион.** Принципы реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в начальном периоде заболевания. **Pârțac Ion.** Principles of rehabilitation for people with ischemic stroke beginning with the most acute period. 238

CHIRURGIE

ХИРУРГИЯ

SURGERY

Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Mariana Bujac, Ion Cucu, Dumitru Talpă. Chirurgia miniinvazivă – metodă de elecție în tratamentul tumorilor glandelor suprarenale. **Владимир Хотинеану, Адриан Хотинеану, Мариана Бужак, Ион Куку, Думитру Талпэ.** Миниинвазивная хирургия – метод выбора при лечении новообразований надпочечников. **Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Mariana Bujac, Ion Cucu, Dumitru Talpă.** Miniinvasive surgery – the method of election in treatment of the adrenal tumors. 243

Eva Gudumac, Natalia Cojușneanu, Jana Bernic. Acute generalised peritonitis in children. Therapeutically options. **Ева Гудумак, Наталья Кожушняну, Жанна Берник.** Острый разлитой перитонит аппендикулярного генеза у детей. **Eva Gudumac, Natalia Cojușneanu, Jana Bernic.** Peritonita acută generalizată de genезă apendiculară la copii. Opțiuni terapeutice. 245

Eva Gudumac, Alina Danila. Congenital lobar emphysema in children. **Ева Гудумак, Алина Данила.** Врожденная лобарная эмфизема у детей. **Eva Gudumac, Alina Danila.** Emfizema lobară congenitală la copii. 248

Irina Paladii, Gheorghe Ghidirim, Vladimir Kusturov, Aliona Vizitiu, Elina Șor. Evaluarea gravității leziunilor și prognosticul în traumatismul complicat cu hemoragie retroperitoneală. **Ирина Палади, Георге Гидирим, Владимир Кустуров, Алена Визитиу, Елина Шор.** Оценка тяжести повреждений и прогноз при травматизме, осложненным забрюшинным кровотечением. **Irina Paladii, Gheorghe Ghidirim, Vladimir Kusturov, Aliona Vizitiu, Elina Șor.** Evaluation of gravity of damages and prognosis in traumatism, complicated by retroperitoneal haemorrhage. 253

Eugen Guțu, Vasile Culiuc, Dumitru Casian, Igor Donțu. Impactul localizării dereglărilor hemodinamicii venoase profunde asupra manifestării clinice a sindromului posttrombotic. **Еужен Гуцу, Василе Кулюк, Думитру Касиан, Игорь Донцу.** Влияние локализации гемодинамических расстройств в глубоких венах на клинические проявления посттромботического синдрома. **Eugen Guțu, Vasile Culiuc, Dumitru Casian, Igor Donțu.** Impact of localization of deep venous hemodynamic disorders on clinical manifestation of postthrombotic syndrome. 257

Ion Ababii, Lucian Danilov, Mihail Maniuc. Amigdalita cronică la copii. Aspecte epidemiologice, etiopatogenetice și argumentarea tratamentului conservator complex. **Ион Абабий, Лучиан Данилов, Михаил Манюк.** Хронический тонзиллит у детей. Эпидемиологические, этиопатогенетические аспекты и обоснование комплексного консервативного лечения. **Ion Ababii, Lucian Danilov, Mihail Maniuc.** Chronic tonsillitis in children. Epidemiological, etiopathogenic aspects and complex conservative treatment. 261

Elina Șor. Unele aspecte ale ulcerului gastroduodenal la vârstnici. **Елина Шор.** Некоторые аспекты гастродуоденальных язв у пожилых. **Elina Șor.** Some aspects of gastroduodenal ulcer in the elderly. 266

Elina Șor. Managementul în ulcerul perforat gigant. **Елина Шор.** Менеджмент при гигантской перфоративной язве. **Elina Șor.** Management of giant perforated ulcer. 271

Virgiliu Vovc. Diagnosticul imagistic al pancreatitei acute. **Виржилиу Вовк.** Визуализирующие технологии в диагностике острого панкреатита. **Virgiliu Vovc.** Imaging diagnosis of acute pancreatitis. 276

- Emil Ceban.** Litotriția extracorporală cu unde de șoc (ESWL) în tratamentul calculilor renoureterali. **Эмил Чебан.** Дистанционная ударноволновая литотрипсия (ДУВЛ) в лечении камней почек и мочеточников. **Emil Ceban.** Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in the treatment of renoureteral stones. 279
- Vasile Botnari, Emil Ceban, Adrian Tănase, Andrei Bradu.** Rolul nefrolitotomiei percutanate în tratamentul litizei renale. **Василе Ботнар, Эмил Чебан, Адриан Тэнасе, Андрей Браду.** Роль чрескожной нефролитотомии в лечении камней почек. **Vasile Botnari, Emil Ceban, Adrian Tănase, Andrei Bradu.** The role of percutaneous nephrolithotomy in treatment of kidney stones. 285
- Andrei Galescu.** The role of open surgical treatment in staghorn lithiasis. **Андрей Галеску.** Роль открытых хирургических методов в лечении кораллоподобного нефролитиаза. **Andrei Galescu.** Rolul tehnicilor chirurgicale deschise în tratamentul nefrolitiazii coraloforme. 290
- Eduard Pleșca.** Microalbuminuria și proteinuria în evaluarea pacienților cu diabet zaharat complicat cu pielonefrită acută. **Эдуард Плеска.** Микроальбуминурия и протеинурия в оценке пациентов с сахарным диабетом, осложненным острым пиелонефритом. **Eduard Pleșca.** Microalbuminuria and proteinuria in evaluation of the patients with diabetes mellitus complicated by acute pyelonephritis. 296
- Petru Cepoia, Vera Sali, Ghenadie Scutelnic.** Conceptul de abordare sistematizată a diagnosticului de laborator și implementarea lui în evaluarea insuficienței renale cronice. **Петру Чепойда, Вера Сали, Геннадие Скутельник.** Концепция системного подхода к осуществлению лабораторной диагностики и её применение для оценки хронической почечной недостаточности. **Petru Cepoia, Vera Sali, Ghenadie Scutelnic.** The concept of systemized approach to the laboratory diagnosis and its implementation in the evaluation of the chronic kidney failure. 299
- Petru Cepoia, Adrian Tănase.** Tratamentul pruritului uremic la pacienții dializați. **Петру Чепойда, Адриан Тэнасе.** Лечение уремического кожного зуда у диализных пациентов. **Petru Cepoia, Adrian Tănase.** Uremic pruritus treatment in dialysed patients. 301
- Galina Pavliuc, Sergiu Pisarenco, Maria Danu.** Ciroza hepatică ca o complicație a bolii hidatice. **Галина Павлюк, Сержиу Писаренко, Мария Дану.** Цирроз печени как осложнение эхинококкоза. **Galina Pavliuc, Sergiu Pisarenco, Maria Danu.** Liver cirrhosis as complication of hydatid disease. 304
- Eva Gudumac, Irina Livșiț.** Traumatismele ficatului la copii. **Ева Гудумак, Ирина Лившиц.** Травмы печени у детей. **Eva Gudumac, Irina Livșiț.** Liver injury in children. 307
- Jana Bernic, Boris Curajos, Vera Dzero, Victoria Celac, Vergil Petrovici, Larisa Rusu.** Tumora Wilms la copil (caz clinic). **Жана Берник, Борис Куражос, Вера Дзеро, Виктория Челак, Вержил Петрович, Лариса Русу.** Клинический случай опухоли Wilms у ребенка. **Jana Bernic, Boris Curajos, Vera Dzero, Victoria Celac, Vergil Petrovici, Larisa Rusu.** Clinical case of Wilms tumor in children. 312
- Tudor Rotaru, Alexandru Gudima, Nicolae Ghidirim, Sergiu Roșca, Sergiu Ungureanu, Angela Stratulat, Diana Osadcii, Mariana Vârlan.** Tratamentul combinat (chirurgical și chimioterapeutic) al pacientelor cu recidive și metastaze de cancer ovarian în bazinul mic. **Тудор Ротару, Александру Гудима, Николае Гидирим, Сержиу Рошка, Сержиу Унгуряну, Анжела Стратулат, Диана Осадчий, Мариана Върлан.** Комбинированное лечение (хирургическое и химиотерапевтическое) больных с рецидивами и метастазами рака яичников в малом тазу. **Tudor Rotaru, Alexandru Gudima, Nicolae Ghidirim, Sergiu Roșca, Sergiu Ungureanu, Angela Stratulat, Diana Osadcii, Mariana Vârlan.** Combined treatment (surgery and chemotherapy) in patients with pelvic relapses and metastases of ovarian cancer. 315

Dumitru Casian. Metode contemporane de tratament al maladiei varicoase. *Думитру Касиан.* Современные методы лечения варикозной болезни. *Dumitru Casian.* The modern methods of treatment of varicose veins. 319

**OBSTETRICĂ ȘI
GINECOLOGIE**

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕ-
КОЛОГИЯ**

**OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY**

Olga Cernetchi, Irina Castraveț. Aspecte clinice ale sarcinii și nașterii la gravidele cu hepatită virală B. *Ольга Чернецки, Ирина Кастравец.* Клинические аспекты беременности и родов у беременных вирусным гепатитом В. *Olga Cernetchi, Irina Castraveț.* The evolution of the delivery at the patients with the chronic viral B hepatitis. 323

Gheorghe Paladi, Veaceslav Moșin, Ludmila Tăutu, Aliona Bogdan. Rolul progesteronului în terapia prematurității. *Георге Палади, Вячеслав Мошин, Людмила Тэуту, Алена Богдан.* Прогестерон в терапии преждевременных родов. *Gheorghe Paladi, Veaceslav Moșin, Ludmila Tăutu, Aliona Bogdan.* The role of progesterone in prevention of preterm labor. 334

Gheorghe Paladi, Ludmila Fonariuc, Aliona Bogdan. Utilizarea metotrexatului în tratamentul sarcinii extrauterine. *Георге Палади, Людмила Фонарюк, Алена Богдан.* Использование метотрексата в лечении внематочной беременности. *Gheorghe Paladi, Ludmila Fonariuc, Aliona Bogdan.* The use of Metotrexate in the ectopic pregnancy treatment. 339

Gheorghe Paladi, Uliana Tabuica, Aliona Bogdan, Ludmila Fonariuc. Aspecte practice de conduită a nașterii premature. *Георге Палади, Ульяна Табуйка, Алена Богдан, Людмила Фонарюк.* Практические аспекты ведения преждевременных родов. *Gheorghe Paladi, Uliana Tabuica, Aliona Bogdan, Ludmila Fonariuc.* The practic aspects of preterm labour management. 346

Gheorghe Paladi, Aliona Bogdan. Conduita sarcinii și modalitatea de a naște la gravidele cu ruperea prenatală a membranelor amniotice în termene de gestație până la 28 de săptămâni. *Георге Палади, Алена Богдан.* Ведение беременности и выбор метода родоразрешения у женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек при сроке беременности менее 28 недель. *Gheorghe Paladi, Aliona Bogdan.* Medical tactic and the elective way of delivery in pregnant women with PROM before 28 weeks of gestation. 349

Eva Gudumac, Irina Livșiț. Formațiunile neoplazice ale organelor genitale interne la fete. *Ева Гудумак, Ирина Лившиц.* Новообразования генитальных органов у девочек. *Eva Gudumac, Irina Livșiț.* Neoplastic formations of the internal genitals in girl. 353

Ludmila Ețco, Anatol Rotaru, Iurie Nica, Valentin Târșu, Ala Chiriac, Stela Mocanu. Implementarea tehnologiilor nemedicamentoase moderne în practica obstetrico-ginecologică. *Людмила Ецко, Анато́л Ротару, Юрие Ника, Валентин Тыршу, Ала Кирияк, Стела Мокану.* Внедрение современных немедикаментозных технологий в акушерско-гинекологическую практику. *Ludmila Ețco, Anatol Rotaru, Iurie Nica, Valentin Târșu, Ala Chiriac, Stela Mocanu.* Introduction of modern non-drug technologies in gynecologic practice. 356

Corina Iliadi-Tulbure, Uliana Tabuica. Rolul markerilor biologici în diagnosticul retardului de dezvoltare intrauterină al fătului. *Корина Илиади-Тулбуре, Улиана Табуйка.* Роль биологических маркеров в диагностике внутриутробной задержки развития плода. *Corina Iliadi-Tulbure, Uliana Tabuica.* The role of biological markers in diagnosis of intrauterine growth restriction. 364

- Liliana Fuior-Bulhac.** Rolul dopplerografiei în evaluarea restricției de creștere intrauterină a fătului. **Лилиана Фуйор-Булхак.** Роль доплерографии в оценке поддержки внутриутробного развития плода. **Liliana Fuior-Bulhac.** Dopplerography role in assessing Fetal Intrauterine Growth Restriction. 370
- Cătălin Cauș.** Optimizarea conduitei medicale în boala inflamatorie pelvină acută. **Кэтэлин Кауш.** Оптимизация медицинской тактики при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза. **Cătălin Cauș.** Optimisation of medical care in the acute pelvic inflammatory disease. 375

PEDIATRIE

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco.** Particularitățile modificărilor sistemului nervos vegetativ la copiii cu prolaps de valvă mitrală și tulburări funcționale cardiace. **Лилия Романчук, Нинель Ревенко.** Особенности нарушений вегетативной нервной системы у детей с пролапсом митрального клапана и функциональными нарушениями сердечной патологией. **Lilia Romanciuc, Ninel Revenco.** Features of vegetative nervous system at children with mitral valve prolapse and functional warm infringements. 378
- Ina Palii, Ninel Revenco, Marcu Rudi, Tatiana Midoni.** Drenajul venos pulmonar total aberant în asociere cu obstrucția venelor pulmonare. **Инна Палий, Нинель Ревенко, Марку Рудь, Татиана Мидони.** Тотальный аномальный дренаж легочных вен ассоциирующийся с гипоплазией легочных вен. **Ina Palii, Ninel Revenco, Marcu Rudi, Tatiana Midoni.** The total anomalous pulmonary venous return associated with obstruction of the pulmonary veins. 383
- Svetlana Şciuca, Liuba Neamţu.** Semnificația clinică a infecției *Mycoplasma pneumoniae* la copiii cu pneumonie comunitară. **Светлана Шука, Люба Нямцу.** Клиническое значение инфекции *M. pneumoniae* во внебольничной пневмонии у детей. **Svetlana Şciuca, Liuba Neamţu.** Clinical importance of *M. pneumoniae* infection in childhood community-acquired pneumonia. 387
- Svetlana Şciuca, Rodica Selevestru.** Rolul comorbidităților ORL în astmul bronșic la copii. **Светлана Шука, Родика Селевестру.** Роль сопутствующих ЛОР заболеваний у детей с бронхиальной астмой. **Svetlana Şciuca, Rodica Selevestru.** Impact of ENT comorbidities in children with bronchial asthma. 390
- Svetlana Diacova.** Posibilitățile impedansmetriei în diagnosticul otitelor medii la copii. **Светлана Дьякова.** Возможности импедансометрии в диагностике среднего отита у детей. **Svetlana Diacova.** Diagnostic potentials of impedance audiometry in otitis media in children. 393
- Liudmila Cerempei, Ludmila Bologa, Ninel Revenco, Alexandru Cealan.** Aplicarea elastografiei ultrasonografice în evaluarea și monitorizarea copiilor cu afecțiuni hepatice. **Людмила Черемпей, Людмила Болога, Нинель Ревенко, Александр Чалан.** Применение ультразвуковой эластографии в диагностике и мониторинге детей с заболеваниями печени. **Liudmila Cerempei, Ludmila Bologa, Ninel Revenco, Alexandru Cealan.** Application of ultrasonographic elastography in assessing and monitoring liver disease. 397
- Liudmila Cerempei, Ludmila Grițco.** Particularitățile etiopatogenice, clinico-funcționale și morfologice ale copiilor cu pancreatită acută. **Людмила Черемпей, Людмила Грицко.** Этиопатогенетические, клинико-функциональные и морфологические особенности у детей с острым панкреатитом. **Liudmila Cerempei, Ludmila Grițco.** Etiopathogenetic, clinical-functional and morphological particularities at the children with acute pancreatitis. 400
- Adela Stamati.** Cardiomyopatie dilatée chez l'enfant. **Адела Стамати.** Дилатационная кардиомиопатия у детей. **Adela Stamati.** Cardiomiopatia dilatativă la copii. 405

<i>Ianoș Adam.</i> Aspecte de diagnostic al refluxului gastroesofagian patologic la copiii cu astm bronșic.	<i>Янош Адам.</i> Диагностические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с бронхиальной астмой.	<i>Ianoș Adam.</i> Diagnostic issues of the gastroesophageal reflux disease in childhood asthma.	411
<i>Maina Bălănuța, Petru Martalog, Florin Cenușa, Ana Guragata, Lucia Pârțu.</i> Aspecte clinico-terapeutice ale pielonefritei la copii.	<i>Маина Бэлэнуца, Петру Марталог, Флорин Ченуша, Ана Гурагата, Лучия Пырцу.</i> Клинико-терапевтические аспекты пиелонефрита у детей.	<i>Maina Bălănuța, Petru Martalog Florin Cenușa, Ana Guragata, Lucia Pârțu.</i> Clinical and management aspects in acute pyelonephritis in children.	415
<i>Suzanna Șit, Elena Șcerbacova.</i> Urticaria la copii: elemente de etiopatogenie.	<i>Сюзана Шит, Елена Щербакова.</i> Крапивница у детей: элементы этиопатогенеза.	<i>Suzanna Șit, Elena Șcerbacova.</i> Urticaria in children: etiopathogenesis.	418
<i>Svetlana Hadjiu.</i> Evaluarea clinică a copilului suspect de paralizie cerebrală.	<i>Светлана Хаджиу.</i> Клиническое наблюдение ребенка с подозрением на детский церебральный паралич.	<i>Svetlana Hadjiu.</i> Clinical evaluation of the child with suspected cerebral palsy.	420
<i>Svetlana Hadjiu, Elena Rusu, Angela Jelihovschi, Rodica Bubucea.</i> Particularitățile clinice și paraclinice ale paraliziiilor cerebrale formele spastice la copii.	<i>Светлана Хаджиу, Елена Руссу, Ангела Желиховски, Родика Бубуча.</i> Клинические и параклинические особенности спастических форм церебрального паралича у детей.	<i>Svetlana Hadjiu, Elena Rusu, Angela Jelihovschi, Rodica Bubucea.</i> The clinical and paraclinical particularities in spastic forms of cerebral palsy at infants.	429
<i>Svetlana Hadjiu, Angela Jelihovschi, Elena Rusu, Rodica Bubucea.</i> Oportunități în diagnosticul cefaleelor la copil și adolescent.	<i>Светлана Хаджиу, Ангела Желиховски, Елена Руссу, Родика Бубуча.</i> Особенности диагностики головной боли у детей и подростков.	<i>Svetlana Hadjiu, Angela Jelihovschi, Elena Rusu, Rodica Bubucea.</i> Particularities in diagnosis of headache in children and adolescent.	433
<i>Anastasia Railean, Diana Pașa, Ecaterina Chele, Ion Iliciuc.</i> Manifestările neurologice la copiii cu deformații craniene.	<i>Анастасия Райлян, Диана Паша, Екатерина Келе, Ион Ильчук.</i> Неврологические проявления у детей с деформацией черепа.	<i>Anastasia Railean, Diana Pașa, Ecaterina Chele, Ion Iliciuc.</i> Neurological manifestation at children with cranial deformations.	438
<i>Adrian Rotaru, Natalia Malai.</i> Tulburările neurocognitive și comportamentale în epilepsia cu debut timpuriu.	<i>Адриан Ротару, Наталья Малай.</i> Нейрокогнитивные расстройства и нарушение поведения при раннем дебюте эпилепсии.	<i>Adrian Rotaru, Natalia Malai.</i> The neurocognitive disorders and behavior of the early onset epilepsy.	442
<i>Cornelia Calcâi.</i> Enolaza specifică neuronală ca marker de afectare cerebrală și particularitățile administrării tratamentului neuroprotectiv copiilor de vârstă fragedă cu epilepsii.	<i>Корнелия Калкый.</i> Нейрон-специфическая енoлаза как маркер поражения мозга и особенности применения нейрoпротективного лечения при эпилепсии у детей младшего возраста.	<i>Cornelia Calcâi.</i> Neuron-specific enolase as marker of brain lesions and features of neuroprotective treatment of epilepsy in toddlers.	446

MATERIAL DIDACTIC

ЛЕКЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

DIDACTIC MATERIAL

<i>Николай Брико, Валентин Покровский.</i> Этапы развития и современные представления о структуре эпидемиологии.	<i>Nikolai Briko, Valentin Pokrovski.</i> Etapele de dezvoltare și viziunile contemporane privind structura epidemiologiei.	<i>Nikolai Briko, Valentin Pokrovski.</i> Progression steps and the ourdays vision over epidemiology.	452
--	---	---	-----

- Aurel Ivan.** Implicațiile epidemiologiei în sănătatea populațională. **Aurel Ivan.** Роль эпидемиологии в здоровье населения. **Aurel Ivan.** Implications of epidemiology in population's health monitoring. 457
- Ion Цыбырнэ, Василий Андреев.** Профилактика распространённых болезней костей и суставов. **Ion Țâbârnă, Vasilii Andreev.** Profilaxia afecțiunilor răspândite ale oaselor și articulațiilor. **Ion Țâbârnă, Vasilii Andreev.** Prevention of Common Diseases of Bones and Joints. 461
- Eva Gudumac, Irina Livșiț.** Tumori hepatice la copii. **Ева Гудумак, Ирина Лившиц.** Опухоли печени у детей. **Eva Gudumac, Irina Livșiț.** Liver tumors in children. 465
- Valerian Hortolomei.** Cardiopatia ischemică la persoanele tinere. **Валериан Хортоломей.** Ишемическая болезнь сердца у молодых. **Valerian Hortolomei.** Ischemic heart disease in young people. 470
- Oleg Zănoagă, Valentin Topalo, Dumitru Sârbu, Andrei Mostovei.** Managementul extracțiilor dentare la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală. **Олег Зэноагэ, Валентин Топало, Думитру Сырбу, Андрей Мостовой.** Менеджмент удаления зубов у пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты. **Oleg Zănoagă, Valentin Topalo, Dumitru Sârbu, Andrei Mostovei.** Management of tooth extractions in patients on oral anticoagulant medication. 478

**ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ ÎN USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”
ÎN PERIOADA 1991–2010
(20 de ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova)**



Ion ABABIL,
prof. universitar,
academician,
rector



Viorel PRISACARI,
dr. hab., prof. universitar,
prorector pentru știință

Introducere

Acum 20 de ani, la 27 august 1991, primul Parlament al Republicii Moldova ales în mod democratic a proclamat independența statului Republica Moldova. Datorită acestei declarații de independență, cursul de dezvoltare a Republicii Moldova s-a schimbat radical, inclusiv în ceea ce privește promovarea valorilor naționale și internaționale.

În acest articol ne-am propus să analizăm evoluția activității de cercetare științifică în cei 20 de ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova pe modelul Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele studiului

Activitatea editorială. Pe parcursul anilor 1991–2010, adică în cei 20 de ani de independență, colaboratorii Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” au publicat 29508 lucrări științifice, inclusiv 296 de monografii, 347 de manuale și ghiduri practice, 11928 de articole și 13205 teze științifice în diverse reviste și culegeri științifice.

Din *figura 1* se vede clar că în perioada analizată numărul de publicații științifice este în continuă creștere. În comparație cu anii 1986–1990, deja în primii cinci ani de independență (1991–1995) numărul acestora s-a dublat, iar în următorii ani (1996–2010) numărul de publicații, practic, s-a triplat.

O performanță deosebită, privitor la publicarea lucrărilor științifice pe parcursul anilor de independență, poate fi considerată trecerea la scrierea și editarea materialelor în limba română, cu grafie latină.

Prima asemenea încercare a fost întreprinsă în culegerea de lucrări “Materialele Conferinței științifice a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău”, editată în anul 1991. Menționăm faptul că această culegere conținea 40 de lucrări în limba română și 393 în limba rusă. Așadar, în anul 1991 cota-parte a lucrărilor în română publicate în culegerea de materiale a conferinței științifice anuale a colaboratorilor și studenților constituia numai 9,2%, pe când cota-parte a lucrărilor în limba rusă rămânea la un nivel înalt – 90,8% din totalul de lucrări.

Deja în al doilea an de independență (1992), cota-parte a lucrărilor în limba română publicate în materialele conferinței științifice anuale a crescut până la 38,9% din totalul de 540 de lucrări, iar în anul 1993 – până la 60,9% din totalul de 587 de lucrări. În anul 1994, ponderea lucrărilor în limba română a constituit deja 99,0% din totalul de 506 lucrări, iar în 1995 – 99,6% din 518 lucrări publicate în această culegere (*figura 2*).

În același context putem vorbi și de materialele didactice, manuale și ghiduri practice editate în anii 1991–2010. Dacă până în anul 1991 toate manualele erau editate în limba rusă, fiind primite în mod centralizat din Moscova, începând cu 1991 au început să apară manuale și ghiduri pentru instruirea studenților scrise de profesorii universității. Deja în anii 1991–1995 au văzut lumina tiparului 50 de manuale și ghiduri, iar în continuare numărul lor este în creștere. În perioada 1996–2000 au fost publicate deja 69 de manuale și ghiduri, în 2001–2005 – 81, iar în

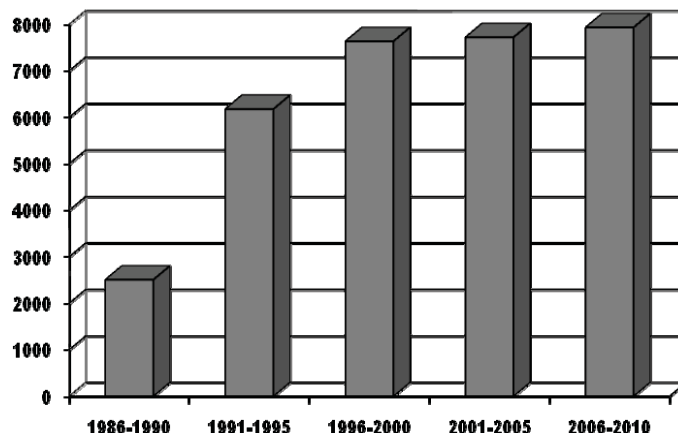


Figura 1. Numărul lucrărilor științifice publicate de colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada 1986–2010.

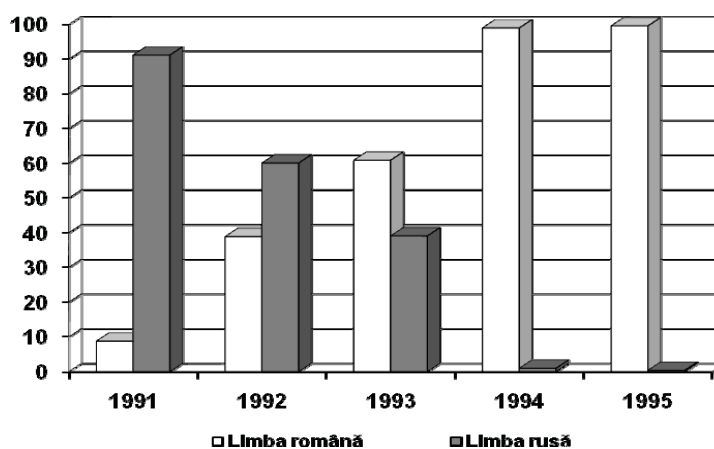


Figura 2. Ponderea lucrărilor publicate de colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” în limbile română și rusă în materialele conferințelor științifice pe parcursul anilor 1991–1995.

2006–2010 au fost editate 147 de manuale și ghiduri practice pentru studenți, rezidenți și medici-practicieni (figura 3). Așadar, în 20 de ani de independență, colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” au scris și au editat 347 de manuale și ghiduri practice pentru instruirea studenților, rezidenților și medicilor prac-

tici, buna majoritate dintre ele fiind scrise în limba română cu grafie latină, iar în ultimii 10 ani o parte din materialele didactice au fost editate și în engleză.

Menționăm și aspectul îmbunătățirii calității publicațiilor științifice. Dacă în anii 1991–1995 80,7% din publicațiile colaboratorilor universității constitu-

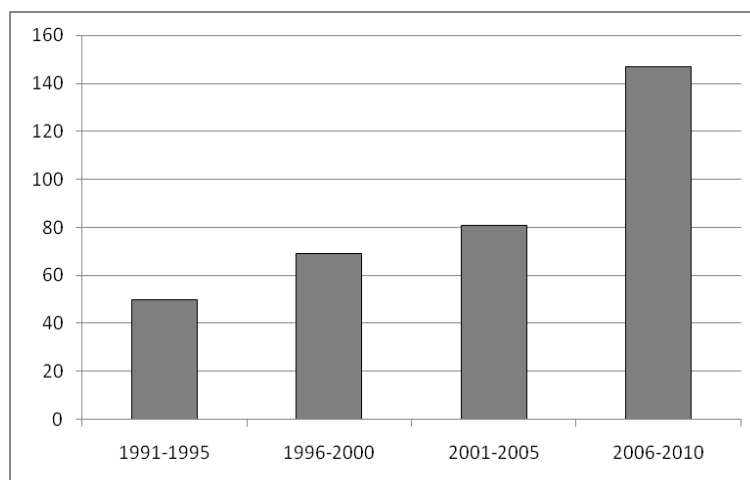


Figura 3. Numărul manualelor și ghidurilor practice, editate de colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor 1991–2010.

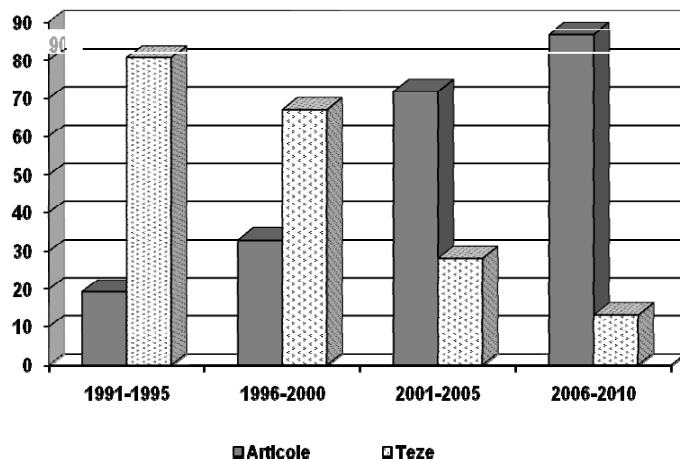


Figura 4. Cota-parte a tezelor și articolelor științifice publicate de colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” în 1991–2010, pe perioade.

iau scurte teze științifice în diverse culegeri de lucrări în majoritatea lor nerecenzate, iar articolele științifice constituiau 19,3% din totalul de lucrări publicate, atunci în perioadele următoare (1996–2000; 2001–2005; 2006–2010) crește esențial atât numărul de articole științifice publicate de colaboratorii universității, cât și cota-parte a lor în numărul total de lucrări, atingând în anii 2006–2010 86,7%, pe când ponderea publicațiilor în formă de teze în aceeași perioadă s-a redus până la 13,3% din totalul de publicații (figura 4).

Totodată, menționăm faptul că majoritatea articolelor științifice de ultimă oră sunt publicate în reviste științifice recenzate. De exemplu, în anii 2006–2010, din 7785 de lucrări științifice editate de colaboratorii universității (cu excepția manualelor și ghidurilor practice), 5002 lucrări sau, 65,0% au fost publicate în reviste științifice recenzate.

De asemenea, este de menționat faptul că în această perioadă a crescut și numărul de publicații apărute în reviste științifice din străinătate. De exemplu, în anii 2001–2005 peste hotarele republicii au văzut lumina tiparului 139 de articole științifice, iar în

2006–2010 numărul acestora a constituit 534, dintre care 138 în reviste ISI cu factor de impact (figura 5).

Începând cu anul 2000, USMF „Nicolae Testemițanu” editează revista universitară „Anale științifice” în mai multe volume, care include în exclusivitate articole științifice recenzate, majoritatea lor scrise în limba română cu rezumate în engleză. În acest an aniversar, suntem la cea de-a XII-a ediție a revistei „Anale științifice”, care conține 5 volume de lucrări științifice.

Activitatea inovațională. În decursul a 20 de ani (1991–2010), colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” au elaborat și au implementat circa 4000 de metode noi de diagnostic, tratament și profilaxie. În baza elaborărilor menționate, au fost obținute 361 de brevete de invenție și 2761 de certificate de raționalizare. Activitatea de brevetare și promovare a invențiilor de către colaboratorii Universității, atât la nivel național, cât și la nivel internațional, poate servi drept exemplu de schimbări pozitive în cei 20 de ani de independență.

În această perioadă este în absolută creștere numărul de brevete de invenție obținute de colabo-

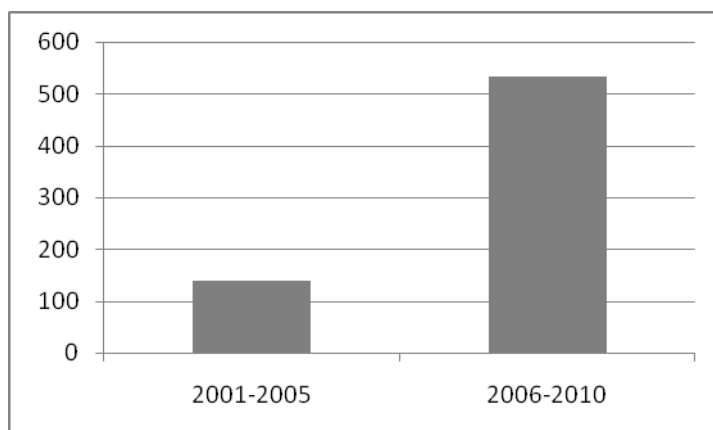


Figura 5. Articole științifice publicate după hotarele republicii de către colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor 1991-2010.

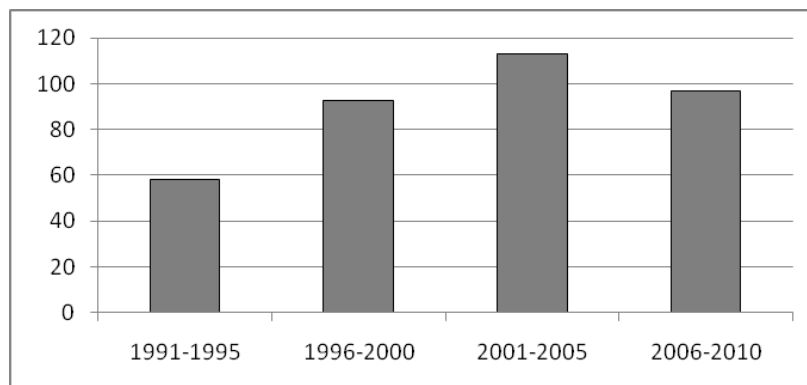


Figura 6. Numărul de brevete obținute de către colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor 1991–2010, pe perioade.

ratorii Universității (figura 6). Dacă în primii 5 ani (1991–1995) au fost obținute 58 de brevete de invenție, atunci în următorii 5 (1996–2000) – 93 de brevete, iar în ultimii ani (2001–2005; 2006–2010) au fost obținute 113 și 97 de brevete, corespunzător.

Această activizare în brevetarea invențiilor se datorează în mare măsură înființării în anul 1993 a Agenției Naționale de Proprietate Industrială (AGEPI), care a contribuit mult la susținerea și stimularea inventatorilor din țară, inclusiv celor din USMF „Nicolae Testemițanu”, atât la înregistrarea și protecția brevetelor de invenție, cât și la promovarea invențiilor în cadrul expozițiilor naționale și internaționale de invenție și tehnologii noi.

Începând cu anul 1994, colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” participă anual tot mai activ la diverse expoziții internaționale de invenție. Dacă în perioada 1991–1995 colaboratorii universității au participat la 3 expoziții internaționale de invenție, atunci în 2006–2010 – la 57 de expoziții internaționale (figura 7).

Pe parcursul anilor 1994–2010, colaboratorii universității au participat la 123 de expoziții interna-

ționale de invenție și tehnologii noi, fiind prezenți în repetate rânduri la cele mai prestigioase localități de expoziție din lume, cum ar fi cele din Geneva, Bruxelles, Pittsburg, Budapesta, București, Iași, Cluj-Napoca, Moscova, Sevastopol, Seul etc.

În cadrul expozițiilor internaționale, colaboratorii universității au fost apreciați pentru elaborările prezentate cu 465 de medalii, inclusiv 4 medalii OMPI, 160 medalii de aur, 139 – de argint, 113 – de bronz și 49 medalii speciale (figura 8).

Tot în cadrul acestor expoziții, colaboratorii universității au fost menționați cu 75 de diplome speciale, cu circa 400 de diplome de gradele I, II și III, cu 12 trofee speciale, 6 premii ale Guvernului și de 4 ori cu Premiul Mare AGEPI, iar în anul 2005 USMF „Nicolae Testemițanu”, pentru activitate inovativă productivă, a fost premiată cu Trofeul Organizației Mondiale de Protecție Industrială (figura 9).

În figura 8 se observă ușor creșterea nu doar a numărului de mențiuni, ci și a calității activității științifice. Dacă în anii 1994 – 2000 colaboratorii universității au obținut la expoziții internaționale numai 6 medalii de aur sau 16,6% din totalul de mențiuni,

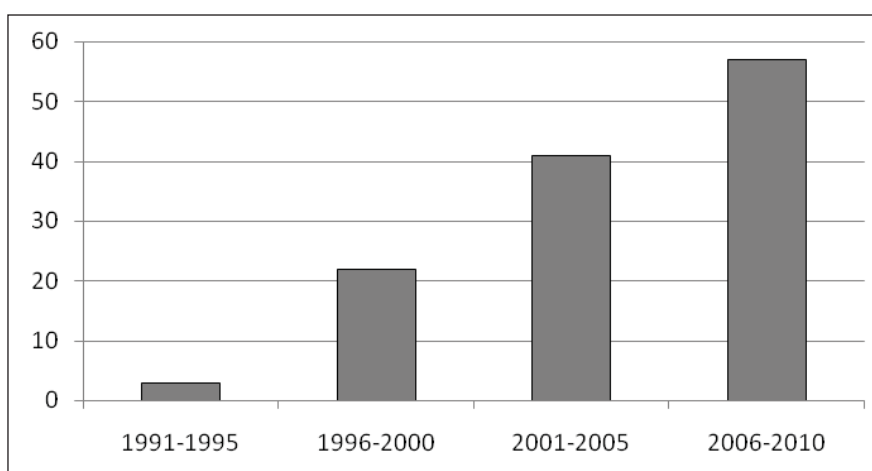


Figura 7. Participarea colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu” la expoziții internaționale de invenție, inovații și tehnologii noi, anii 1991-2010 (număr expoziții).

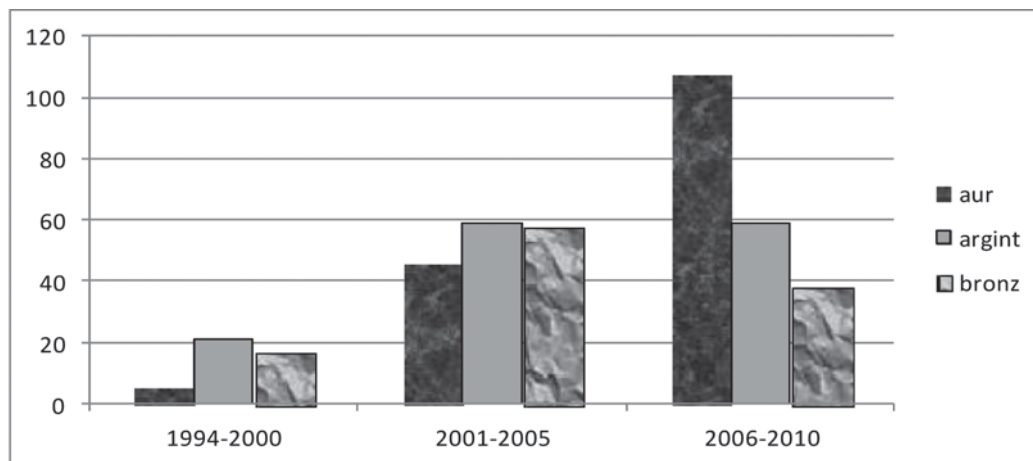


Figura 8. Numărul de medalii de aur, argint și bronz obținute la expozițiile internaționale de invenții.

atunci, pe parcurs, se observă o creștere vădită a numărului de medalii de aur, atingând în anii 2001–2005 numărul de 46 sau 28,2% din totalul de mențiuni, iar în 2006–2010 au fost obținute 108 medalii de aur, ceea ce constituie 52,4% din totalul mențiunilor.

Participarea la foruri științifice internaționale

În perioada analizată crește participarea colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu” la diverse foruri științifice internaționale sau cu participare internațională (figura 10).

Dacă în primii 5 ani de la proclamarea independenței (1991–1995) colaboratorii Universității au participat la 54 de foruri științifice internaționale, atunci în anii ce urmează participarea la asemenea foruri este tot mai evidentă: 1996–2000 – la 395, 2001–2005 – la 455, 2006–2010 – la 491 foruri științifice. Totodată, a crescut și numărul de rapoarte prezentate la forurile științifice internaționale – de la 71 în anii 1991–1995 până la 917 în 2006–2010.

Totodată, în perioada 1991–2010 de către colaboratorii Universității sau cu contribuția lor au fost organizate 333 de foruri științifice (congrese, conferințe, simpozioane) internaționale sau cu participare internațională, iar numărul de foruri științifice desfășurate cu contribuția colaboratorilor noștri, în majoritatea lor în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, de asemenea a sporit de la 8 în perioada 1991–1995 până la 183 în 2006–2010 (figura 11).

Impresionează și geografia participării colaboratorilor Universității la foruri științifice internaționale peste hotarele republicii. Deja în primii 5 ani de la proclamarea independenței (1991–1995), aceștia au prezentat rezultatele cercetărilor științifice la diferite întruniri științifice în peste 20 de țări: SUA, Franța, România, Germania, Spania, Italia, Olanda, Canada, Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Grecia, Turcia, Polonia, Portugalia, Israel, Ungaria, Rusia, Ucraina, Belarus, Uzbekistan. Această deschidere a hotarelor

pentru cercetătorii moldoveni, inclusiv pentru colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu”, în anii ce urmează devine tot mai semnificativă. De exemplu, în 2006–2010 perioadă de timp echivalentă primei (1991–1995), colaboratorii Universității au prezentat rapoarte științifice la diverse foruri științifice deja în 48 de țări ale lumii.

Tot în această perioadă s-a lărgit mult și geografia colaborărilor USMF „Nicolae Testemițanu” cu centrele universitare și de cercetare din toată lumea. La ora actuală, catedrele și laboratoarele științifice din Universitate întrețin relații de colaborare cu circa 85 de centre universitare și științifice din 18 țări ale lumii.



Figura 9. Trofeul OMPI înmănat USMF „Nicolae Testemițanu” în anul 2005.

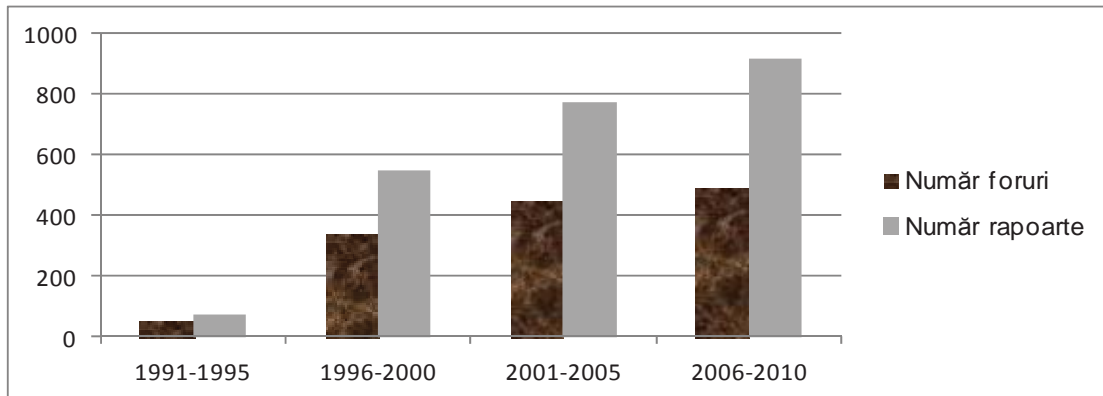


Figura 10. Numărul de foruri științifice internaționale cu participarea colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor 1991–2010 și numărul rapoartelor prezentate.

An de an sporește și numărul de colaboratori ai Universității care desfășoară stagieri de cercetare sau perfecționare în diverse centre științifice și universitare din lume. De exemplu, în perioada 2001–2005 asemenea stagieri în străinătate, cu termene de la o lună până la un an, au avut 136 de persoane, iar în 2006–2010 – 180 de colaboratori ai Universității s-au bucurat de burse de cercetare și de perfecționare peste hotare.

O problemă de importanță primordială pentru Universitate, în perioada de tranziție, a fost menținerea potențialului științifico-didactic. Pregătirea rezervelor de cadre în acești ani a decurs, tradițional, prin doctorantură și postdoctorantură, iar începând cu anul 1996 – și prin masterat, ca formă nouă de pregătire a rezervelor de cadre în științele fundamentale. În total, pe parcursul a 20 de ani (1991–2011), în doctorantură au fost admise 1118 persoane.

O particularitate a acestei activități, începând cu anul 1991, este pregătirea cadrelor prin doctorantură cu destinație specială în România. Pe parcursul anilor 1991–2000, în doctorantură, cu destinație specială în

centrele universitare din România au fost trimise 143 de persoane. Din anul 2001 această formă de pregătire a doctoranzilor, cu regret, este întreruptă.

O altă particularitate a acestei activități de pregătire a doctoranzilor, care apare pe parcursul anilor de independență, este instruirea prin doctorat a cetățenilor străini. Începând cu anul 1996 până în prezent, în USMF „Nicolae Testemițanu” au fost admiși în doctorantură 87 de cetățeni străini, inclusiv 29 din România și 58 din alte țări (Siria, Israel, Yemen, Sudan, Iordania, Liban etc.). Au absolvit doctorantura 844 de persoane, inclusiv 46 de cetățeni străini. Au susținut tezele de doctor în științe 578 persoane, inclusiv 27 – cetățeni străini. Totodată, 105 colaboratori ai Universității în această perioadă au susținut teza de doctor habilitat în medicină.

Menționăm și faptul că circa 95% din cele 465 de doctorate susținute pe parcursul anilor 1991–2005 au fost susținute în consiliile științifice naționale, create pentru prima dată în Republica Moldova în anul 1993 în legătură cu înființarea Comisiei Superioare de Atestare a Republicii Moldova (1992), azi Consi-

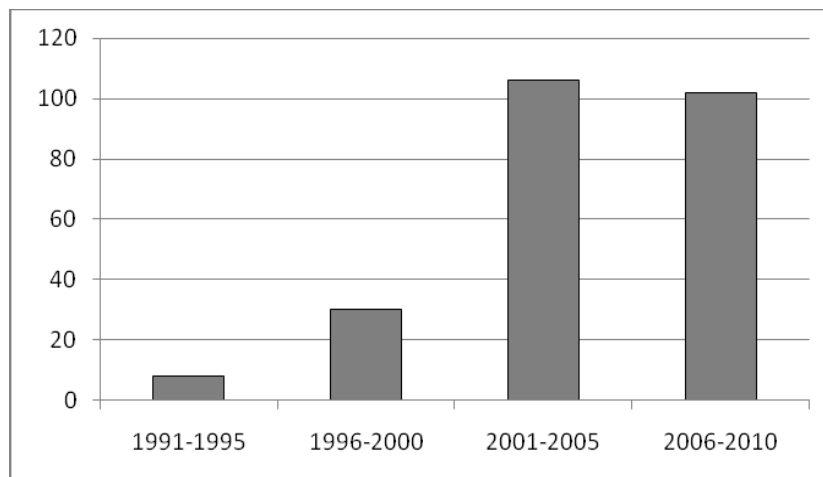


Figura 11. Numărul de foruri științifice internaționale, organizate de colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor 1991–2010.

liul Național pentru Acreditare și Atestare a Republicii Moldova.

La început (a. 1993), în USMF „Nicolae Testemițanu” au fost deschise, de către CSA a RM, 4 consilii științifice specializate de susținere a doctoratelor: DH 14.92.05 – Medicina preventivă (președinte – V. Prisacari); DH 14.92.06 – profil Medico-biologic (președinte – V. Ghicavâi); DH 14.93.32 – Medicina internă (președinte – Zinaida Anestiadi); DH 14.93.33 – Medicina chirurgicală (președinte – E. Maloman). În anul 1998 a fost deschis cel de al 5-lea Consiliu științific specializat DH 15.99.62. – Farmacie (președinte – V. Procopișin).

Din anul 2004, conform noului „Regulament cu privire la funcționarea consiliilor științifice specializate și conferirea gradelor științifice”, în USMF „Nicolae Testemițanu” au fost deschise 17 consilii, iar în anul 2008 – 13 consilii științifice specializate în susținerea doctoratelor în medicină, consilii științifice naționale, care au jucat și joacă în continuare un rol important în evaluarea și menținerea potențialului științific în Universitate.

Rezumat

În articol sunt prezentate date cu privire la evoluția activității de cercetare științifică în cei 20 de ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova pe modelul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Tes-

temițanu”. Datele prezentate reflectă schimbările pozitive ce au avut loc în diverse aspecte ale cercetării științifice, cum ar fi activitatea editorială, inovațională, participarea la forumuri științifice și expoziții internaționale, colaborarea internațională, pregătirea rezervelor de cadre științifice naționale.

Summary

This article presents the data of the scientific research model of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu” implemented during the 20 years, after the Republic of Moldova’s proclamation of the independence. The presented data reflect the positive changes that occurred in diverse aspects of the scientific research such as publishing and innovation; participation at the scientific forums and exhibitions; international cooperation, training of the national scientific reserve staff.

Резюме

В статье представлены данные о развитии научных исследований в течение 20 лет со дня провозглашения независимости Республики Молдова на примере Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану. Представленные данные отражают позитивные изменения происшедшие в таких научных направлениях, как издательская и инновационная деятельность, участие в международных научных форумах и выставках, международное сотрудничество, подготовка резерва национальных научных кадров.

CERCETĂRI FUNDAMENTALE

INFLUENȚA UNOR COMPUȘI BIOLOGICI ACTIVI AUTOHTONI ASUPRA ACTIVITĂȚII ENZIMELOR LIZOZOMALE ÎN FICAT ÎN CIROZA HEPATICĂ EXPERIMENTALĂ

Valentin Gudumac, dr., hab., prof. univ.,

Victor Râvneac, dr., hab., prof. univ

Olga Tagadiuc, dr., conf. univ.,

Veronica Sardari, dr., cerc. șt. sup.,

Lilia Andronache, cercet. șt.,

Olga Ștârba, cercet. șt.

USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Actualitatea problemei abordate este determinată de faptul că hepatitele și cirozele reprezintă patologia regională în Republica Moldova, morbiditatea și mortalitatea cauzate de aceste maladii aflându-se în permanentă ascensiune. La momentul actual se înregistrează circa 76 mii de bolnavi de hepatite și ciroze. Anual în republică decedează de ciroză hepatică circa 3 mii de persoane [1].

Progresele științelor fundamentale au permis o mai bună înțelegere a patogeniei afecțiunilor hepatice. Totuși, aceste maladii continuă să fie o problemă dificilă a medicinei contemporane în aspectele diagnosticului, tratamentului, mecanismelor moleculare ale apariției și dezvoltării lor, cunoașterea cărora este indispensabilă diversificării abordărilor terapeutice și profilactice [2, 6, 8, 9, 10, 11].

Publicațiile științifice la care am avut acces nu ne-au furnizat informații despre existența unor studii detaliate privind modificările țesutului conjunctiv în ciroza hepatică, precum și mecanismele patochimice ce stau la baza evoluției bolii, elucidarea mecanismelor regenerării postcirotice a ficatului, elaborarea procedurii de stimulare a procesului dat cu unii compuși biologici activi (CBA) autohtoni și cu remedii de origine cianobacteriană, astfel, cercetările efectuate în această direcție sunt de o incontestabilă actualitate și valoare.

Scopul studiului a fost elucidarea mecanismelor de acțiune a unor CBA autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale tri-d) și a remediilor de origine cianobacteriană asupra activității unor enzime

lizozomale și a metabolismului compușilor cardinali ai matricei extracelulare în condiții normale și în ciroza hepatică experimentală.

Material și metode

Ciroza hepatică (CH) a fost indusă animalelor de laborator prin metoda clasică de injectare subcutată a soluției de 50% de tetraclorură de carbon (CCl_4) în ulei de măsline în doză de 3 ml/kg masă corporală, de două ori pe săptămână, în decurs de 60 de zile. Pentru aprecierea gradului de dezvoltare a fibrozei, periodic se sacrificau câteva animale, ficatul lor fiind supus examenului histologic.

Medicația CH experimentale s-a efectuat cu CBA autohtone – CMD-4, CMD-8, CMJ-23 și CMJ-33 [5] și cu polizaharide sulfatate din spirulină (PSS). Remediile au fost diluate cu soluție sterilă de 0,9% NaCl până la concentrația finală de 0,1 mg/ml, fiind injectate animalelor cu CH i/m în doză de 1 μg /kilocorp timp de 7 zile. După 24 de ore de la ultima injectare, animalele au fost sacrificate sub narcoză ușoară cu eter sulfuric. În țesutul hepatic s-a determinat activitatea unor hidrolaze lizozomice – catepsinele D, H, L, N-acetil- β -D-glucozaminidazei, β -glucuronidazei, β -galactozidazei, β -glucozidazei, arilsulfatazei A și B și arilsulfatazei C [4]. În serul sangvin s-a determinat conținutul de acizi uronici [3].

Rezultatele obținute

Studiul efectuat relevă că în CH crește pregnant conținutul seric de acizi uronici, care intră în componența glicozaminoglicanilor matricei extracelulare (ME) hepatice (ac. hialuronic, condroitin-, dermantan- și keratan-sulfaților) (*figura 1*).

Aceste date se află în concordanță cu rezultatele obținute de unii autori care au stabilit prezența unei corelații directe strânse între nivelul seric de acid hialuronic și cantitatea de țesut conjunctiv fibrotic în ciroza experimentală pe șobolani [7].

Medicația animalelor cu CBA contribuie la reducerea nivelului de acizi uronici serici, provocată de administrarea noxei hepatotrope. Acest fapt duce la derularea în ficat a unor procese ce se soldează cu degradarea mai intensă a componentelor ME.

Se cunoaște că în modificările de adaptare, pe care le suportă metabolismul în diverse patologii, participă cu rol important aparatul lizozomal al celulei cu complexul său puternic de hidrolaze, în special proteaze (*tabelul 1*).

În CH a fost stabilită creșterea activității proteinazei aspartice – catepsinei D, și a proteinazei cisteinice

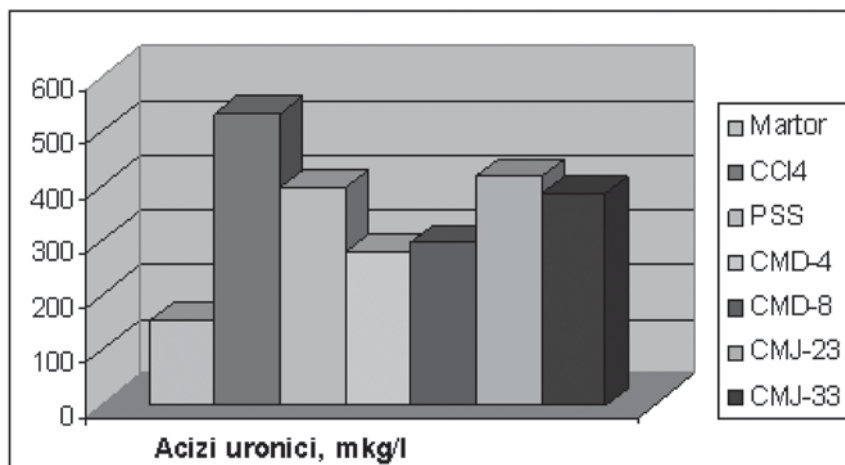


Figura 1. Modificările conținutului de acizi uronici în CH și la administrarea unor CBA autohtoni.

– catepsinei L, în raport cu valorile lotului-martor (tabelul 1). Administrarea PSS și a CMD-23 determină restabilirea valorilor normale ale activității catepsinei D, iar cea a compușilor CMD-4, CMD-8 și CMD-33 contribuie la menținerea nivelului înalt de enzimă activitate, caracteristic pentru CH. Modificările activității catepsinei H în patologia indusă și la medicația acesteia cu PSS au fost statistic neconcludente. Pe fundal de CH, compușii CMD-4 și CMD-8 exercită un efect supresor asupra funcționalității catepsinei H, iar CMJ-23 și CMJ-33 invers – stimulează pregnant activitatea acestei enzime. Rezultatele studiului efectuat demonstrează că CBA testați contribuie la menținerea nivelului înalt al activității catepsinei L, similar celui înregistrat în lotul animalelor cu CH.

Rezultatele studiului relevă acțiunea selectivă a compușilor studiați asupra activității catepsinelor li-

zozomale, care, posibil, depinde de gradul de angajare a acestora în procesele de degradare a țesutului conjunctiv. Inhibiția expresiei catepsinelor lizozomale produsă de CBA studiați reduce, probabil, proliferarea celulelor stelate hepatice și potențialul lor fibrogenic.

Degradarea componentelor glucidice este condiționată de un alt grup de enzime cu localizare exclusiv lizozomală – glicozidazele, care scindează diverse tipuri de legături glicozidice, fiind astfel indispensabile pentru hidroliza glicoproteinelor și proteoglicanilor din componența ME.

Rezultatele evaluării activității glicozidazelor lizozomale în țesutul hepatic în CH experimentală și la remedierea dereglărilor de către CBA autohtoni sunt reprezentate în tabelele 2 și 3.

La animalele cu CH se atestă o sporire notabilă a

Tabelul 1

Activitatea catepsinelor D, H și L (nmol/s·g prot) în ficat în ciroza hepatică și la remedierea dereglărilor cu unii CBA autohtoni

Nr.	Lotul de animale	Catepsina D	Catepsina H	Catepsina L
1	Martor	64.5 ± 3.2	0.25 ± 0.03	14.3 ± 0.5
2	CH	83.7 ± 6.6* (127%)	0.21 ± 0.03 (84%)	18.1 ± 1.0* (127%)
3	PSS	62.4 ± 7.6# (97%)	0.24 ± 0.04 (96%)	17.9 ± 1.3* (125%)
4	CMD-4	85.5 ± 9.1* (133%)	0.15 ± 0.02*** (60%)	18.6 ± 1.1* (130%)
5	CMD-8	77.1 ± 9.8 (120%)	0.18 ± 0.03***# (72%)	18.1 ± 1.2* (127%)
6	CMJ-23	64.9 ± 7.0 (101%)	0.34 ± 0.02***# (136%)	19.2 ± 1.7** (134%)
7	CMJ-33	81.6 ± 5.6* (127%)	0.31 ± 0.03***# (124%)	17.2 ± 1.2 (120%)

Notă: diferență statistic semnificativă față de: a) lotul martor: * – p<0,05; ** – p<0,01; b) lotul cu CH # – p<0,05; ## – p<0,01.

Tabelul 2

Modificările activității glicozidazelor lizozomale în ficat în ciroza hepatică experimentală și remedierea dereglărilor cu unii CBA autohtoni

Nr.	Lotul de animale	β -glucozidaza	β -galacto-zidaza	β -glucuro-nidaza	N-acetil- β -D-glucozaminidaza
1	Martor	18.7±0.7	21.1±2.9	6.2±0.27	26.5±1.7
2	CH	22.8±1.2* (122%)	31.5±1.6* (149%)	4.7±0.51* (76%)	17.6±1.5* (67%)
3	PSS	21.5±2.4 (115%)	30.0±2.1* (142%)	5.8±0.26 (94%)	23.4±2.6 (89%)
4	CMD-4	17.1±1.7 (91%)	36.7±2.3* (174)	4.1±0.34* (66%)	35.2±2.9*# (134%)
5	CMD-8	16.9±1.7 (90%)	30.5±1.3* (145%)	4.5±0.71* (73%)	37.1±3.1*** (141%)
6	CMJ-23	22.6±1.7 (121%)	25.7±1.6 (122%)	4.6±0.44* (74%)	32.8±3.2*# (125%)
7	CMJ-33	21.2±1.3 (113%)	33.1±1.8* (157%)	5.9±0.71 (95%)	21.1±3.8 (80%)

Notă: diferență statistic semnificativă față de: a) lotul martor: * – p<0,05; ** – p<0,01; b) lotul cu CH: # – p<0,05; ## – p<0,01.

Tabelul 3

Modificările fosfatazei acide, arilsulfatazei A și B și arilsulfatazei C în ficat în CH și la remedierea dereglărilor cu unii CBA autohtoni

Nr.	Lotul de animale	Fosfataza acidă	Arilsulfataza A, B	Arilsulfataza C
1	Martor	5.4±0.31	36.8±2.	230.1±31.1
2	CH	7.8±0.79* (144%)	38.6±3.7 (105%)	92.4±14.7*** (40%)
3	PSS	8.5±0.69** (157%)	47.2±5.9 (128%)	172.1±11.4***## (75%)
4	CMD-4	7.1±0.59* (131%)	44.9±2.8 (122%)	135.7±20.4* (59%)
5	CMD-8	6.7±0.80 (124%)	46.8±3.8 (127%)	126.8±17.5** (55%)
6	CMJ-23	7.9±0.62* (146%)	47.5±1.5* (129%)	122.1±16.3** (53%)
7	CMJ-33	9.5±0.66*## (176%)	52.8±2.9*# (143%)	176.4±18.2*# (77%)

Notă: diferență statistic semnificativă față de: a) lotul martor: * – p<0,05; ** – p<0,01; b) lotul cu CH: # – p<0,05; ## – p<0,01.

activității tisulare a β -glucozidazei, β -galactozidazei și a fosfatazei acide (cu 22%, 49% și 44% respectiv, p<0,05) și o diminuare a N-acetil- β -D-glucozaminidazei, β -glucuronidazei și a arilsulfatazei C (cu 33%, 23% și 60%) în raport cu valorile identificate la animalele intacte.

Analiza comparativă a rezultatelor obținute denotă că activitatea β -glucozidazei sub influența CBA practic revine în cadrul normal, cea a β -galactozidazei se menține la valori sporite, cu excepția CMJ-23, care reduce forța catalitică a enzimei practic la valorile normale. Activitatea β -glucuronidazei se redresează sub influența PSS și a compusului CMJ-33. Nivelul N-acetil- β -D-glucozaminidazei este sporit semnifica-

tiv de CMD-4, CMD-8 și CMJ-23 (cu 34%, 41% și, respectiv, 25%) în raport cu valorile de referință.

Remarcăm faptul că acțiunea CBA testați se manifestă prin menținerea activității fosfatazei acide la valori sporite, similare celor înregistrate în CH, cu excepția CMD-8, care o reduce la nivelul-martor. Sub influența compușilor CMJ-23 și CMJ-33, activitatea arilsulfatazelor A și B se amplifică substanțial (cu 29% și, respectiv, 43%, p<0,05). Studiul efectuat denotă că medicația CH cu PSS, CMD-4 și CMD-8, de asemenea, induce majorarea activității arilsulfatazelor A și B, dar această mărire nu a fost statistic veridică. Totodată, CBA testați contribuie la creșterea activității arilsulfatazei C în raport cu lotul animalelor

cu CH (în special, la administrarea PSS și CMJ-33), dar funcția enzimei nu s-a restabilit, menținându-se la valori sub nivelul lotului-martor ($p < 0,05$).

Cele relatate confirmă inducerea proceselor catabolice în ficat, realizată prin CBA autohtoni testați, însă acest efect este exprimat în mod specific, în funcție de gradul de angajare a enzimelor în procesele de degradare a țesutului conjunctiv.

Concluzii

1. Utilizarea CBA are un efect stimulator pronunțat asupra proceselor de hidroliză enzimatică a matricei extracelulare hepatice, contribuind la catabolizarea mai eficientă a țesutului fibros, fapt dovedit prin reducerea nivelului de acizi uronici.

2. Efectul de stimulare a proceselor litice din ficatul cirozat, realizat de CBA luați în studiu, este exprimat în mod specific și este dependent de gradul de angajare a enzimelor lizozomice implicate în procesele de degradare a țesutului conjunctiv.

Bibliografie

1. Barbă O. (red.), *Sănătatea publică în Moldova. Anul 2009*. Anuar statistic al MS RM. 332 p.
2. Benyon R.C., Iredale J.P., *Is liver fibrosis reversible?* Gut, 2000; 46:443-446.
3. Cesaretti M., Luppi E., Maccari F., Volpi N., *A 96-well assay for uronic acid carbazole reaction*. Carbohydr. Polym., 2003; 54(1):59-61.
4. Gudumac V., Tagadiuc O., Râvneac V. et al., *Investigații biochimice. Elaborare metodică. Micrometode*. Vol. II, Chișinău: Elena V.I. SRL, 2010. 104 p.
5. Gulea A., Poirier D., Pahonțu E., Țapcov V., Bejenari N., Roy J., *Inhibitori ai leucemiei mieloidă umane în baza compușilor coordinați ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazide*. Brevet de invenție MD 3890, 2009. BOPI, 2009; 4: 35.
6. Heidelberg J.J., Bruderly M., *Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation*. Am. Fam. Physician., 2006; 74(5):756-762.
7. Kim M.Y., Baik S.K., Jang Y.O. et al., *Serum hyaluronic acid level: correlation with quantitative measurement of hepatic fibrosis in a cirrhotic rat model*. Korean J. Hepatol., 2008; 14(2):159-167.
8. Paumgartner G., *Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets*. World J. Gastroenterol., 2006; 12(28):4445-4451.
9. Povero D., Busletta C., Novo E., di Bonzo L.V., Cannito S., Paternostro C., Parola M., *Liver fibrosis: a dynamic and potentially reversible process*. Histol. Histopathol., 2010; 25(8):1075-1091.
10. Takashima M., Rippe R.A., *Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis*. J. Gastroenterol. Hepatol., 2007; 22(Suppl. 1):S79-84.
11. Tangkijvanich P., Yee H.F. Jr., *Cirrhosis – can we reverse hepatic fibrosis?* Eur. J. Surg. Suppl., 2002; 587:100-112.

Rezumat

Compușii biologici activi (CBA) cercetați exercită efect stimulator pronunțat asupra proceselor de hidroliză enzimatică a matricei extracelulare hepatice în ciroza hepatică (CH), contribuind la catabolizarea mai eficientă a țesutului fibros, fenomen probat de reducerea nivelului de acizi uronici. Stimularea proceselor litice în ficatul cirozat, realizată de CBA luați în studiu, este specifică și dependentă de gradul de angajare a enzimelor lizozomale implicate în procesele de degradare a țesutului conjunctiv.

Summary

The investigated biologically active compounds (BAC) exert a strong stimulating influence on the processes of enzymatic hydrolysis of the liver extracellular matrix in cirrhosis, which contributes to a more efficient catabolism of the connective tissue, confirmed by the decrease in the uronic acids level. The stimulation of the degradative processes in liver cirrhosis induced by the studied BAC is specific and depends on the degree of involvement of individual lysosomal enzymes in the degradation of the connective tissue.

Резюме

Исследованные биологически активные вещества (БАВ) оказывают сильное стимулирующее влияние на процессы ферментативного гидролиза внеклеточного матрикса печени при циррозе, что способствует более эффективному катаболизму соединительной ткани, подтвержденному снижением уровня уронических кислот. Стимуляция деградативных процессов в печени при циррозе печени, индуцированная изученными БАВ, является специфической и зависит от степени вовлечения индивидуальных лизосомальных ферментов, участвующих в распаде соединительной ткани.

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

Victor Râvneac, dr. hab. în medicină, prof. univ.;
Valentin Gudumac, dr. hab. în medicină,
 prof. univ.; **Elena Râvneac**, dr. în biologie,
 conf. univ.
 USMF „Nicolae Testemițanu”

Majoritatea afecțiunilor hepatice survenite în urma unor agresiuni cronice ale diversilor agenți patogeni (virali devine ireversibilă. Totuși, numeroase investigații histologice, histochimice, electron-microscopice și biochimice au reușit să demonstreze că modifică-

rile fibroase ale ţesutului hepatic, însoţite de o remodelare severă a structurii organului, pot fi supuse unei regresii cu revenirea la structura aparent normală a ficatului, care în anumite condiţii experimentale este impresionantă, fiind observată dispariţia totală a excesului de ţesut conjunctiv [1]. În urma acestor investigaţii, subiectul principal al cercetărilor în problema reversibilităţii cirozei hepatice a devenit mecanismul resorbţiei ţesutului fibros excesiv din ficat.

În prezent este general acceptat conceptul conform căruia etapa iniţială în degradarea matricei extracelulare este un proces proteolitic extracelular, care se poate solda cu scindarea colagenului, precum şi a glicoproteinelor şi proteoglicanilor asociaţi. Acest proces este declanşat prin acţiunea metaloproteinelor matriceale, sintetizate de celulele ţesutului conjunctiv şi eliberate în spaţiul extracelular, care pot degrada în mod sinergic toate macromoleculele majore ale matricei ţesutului conjunctiv [2, 3, 4]. Fragmentele generate prin aceste atacuri proteolitice pot fi degradate în continuare extracelular [5] sau fagocitate de către celulele locale şi supuse ulterior prelucrării intralizozomale [6].

Enzimelor proteolitice lizozomice li se atribuie o importanţă deosebită în resorbţia ţesutului fibros [2, 7], mediul de acţiune al său fiind atât cel extracelular, cât şi cel intracelular.

Se consideră că circa 90% din proteoliza intralizozomală se realizează datorită activităţii coerente a endopeptidazelor cisteinice – catepsinelor B, H şi L [8]. Aceste proteinaze manifestă *in vitro* o specificitate excepţională faţă de substraturile proteice, în general, şi faţă de colagen, în special. A fost demonstrată capacitatea catepsinelor B şi L de a degrada colagenul tip IV, implicându-se astfel în liza membranelor bazale [9]. Aceste proteinaze supun unei scindări hidrolitice şi așa componente ale matricei extracelulare cum sunt laminina şi fibronectina [9]. Interesul faţă de proteinazele cisteinice a crescut enorm după ce s-a demonstrat că catepsina B exercită funcţii reglatoare, se implică în activizarea postsintetică a precursorilor de hormoni peptidici şi enzime (în special, a colagenazei) [10].

Catepsina B manifestă activitate dipeptidilcarboxipeptidazică, endopeptidazică, carboxipeptidazică şi este aptă să destructureze componentele principale ale matricei intercelulare: colagenul, inclusiv cel insolubil, şi proteoglicanii, clivajul fiind realizat la valorile pH-ului de 4,0-6,0 [11, 12]. Ea atacă, de asemenea şi segmentul spiralat al moleculei de colagen, element prin care diferă de mecanismul de acţiune a colagenazei [13]. În ficat catepsina B este localizată în celulele Kupffer, celulele endoteliale şi în hepatocite [14, 15].

Totuşi, indiferent de faptul că pe mostre *in vitro* s-a evidenţiat proprietatea unor proteaze lizozomice de a solubiliza colagenul şi alte componente ale matricei intercelulare, includerea lor în procesele de catabolizare a ţesuturilor conjunctive *in vivo* nu s-a demonstrat şi, prin urmare, nu se poate cunoaşte cu siguranţă care ar fi catepsinele ce participă la degradarea colagenului în ficat *in vivo*.

Puţin numeroase s-au dovedit a fi şi investigaţiile privind participarea diferenţiată şi rolul catepsinelor lizozomice în degradarea colagenului în ficat, fapt ce ne-a determinat să realizăm un studiu al particularităţilor de implicare a catepsinei B în resorbţia ţesutului fibros în ficat în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale.

Scopul prezentului studiu l-a constituit determinarea activităţii proteinazei cisteinice – catepsinei B în ţesutul hepatic cirozat şi în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale; corelaţia activităţii enzimei menţionate cu nivelul hidroxiprolinei – aminoacidului specific în exclusivitate moleculei de colagen; relevarea surselor celulare ale catepsinei B în ficat şi studierea implicării catepsinei B în degradarea intra- şi/sau extracelulară a colagenului din ficat în procesul de regresie a cirozei experimentale.

Materiale şi metode

Fibroza hepatică a fost indusă animalelor de laborator (şobolani albi masculi) prin metoda clasică de injecţii subcutanante bisăptămânale ale soluţiei de 50% de tetraclorură de carbon (CCl_4) în ulei de măsline, în doză de 3,0 ml la kilocorp în decurs de 13 săptămâni. Materialului pentru investigaţii a fost prelevat la etapa dezvoltării maxime a cirozei hepatice şi pe parcursul primei luni a perioadei de regresie a cirozei (la 7, 14, 21, 30 de zile după ultima injecţie a noxei hepatotrope) şi după 2 luni de regresie.

Pentru investigaţii s-au utilizat metode histologice, electron-histochimice şi biochimice de explorare. Pentru cercetările histologice, mostrele de ţesut hepatic din lobulul drept al ficatului se fixau în formalină neutrală de 10% şi se colorau cu hematoxilină-eozină şi cu picrofuxină după Van-Ghizon. Investigaţiile biochimice s-au produs în omogenat de ţesut hepatic.

Procedeul de determinare a activităţii catepsinei B este bazat pe proprietatea enzimei de a hidroliza N, α -benzoil-D-L-arginine-p-nitroanilide (BAPNA) la pH 6,0 cu formarea p-nitroanilinei, care are o coloraţie galbenă, intensitatea căreia se determină fotometric [11]. Activitatea enzimei se exprimă în nmol pe secundă la 1 gram de ţesut (nmol/s·g).

Procedeul de determinare a hidroxiprolinei (HYP) este bazat pe proprietatea cloraminei B de a oxida HYP şi pe condensarea ulterioară a produselor oxidării cu p-dimetilaminobenzaldehidă.

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

Rezultate și discuții

La examinarea histologică a probelor de țesut hepatic, colectate la etapa de dezvoltare maximă a cirozei, se desemna o modificare pronunțată a structurii lobulare a ficatului. Lobulii erau penetrați de septuri de țesut conjunctiv, constituite cu precădere din fascicule mature de colagen, fibrocite și fibroblaste. Prelevatele din ficatul animalelor experimentale, sacrificate în decursul primelor patru săptămâni după sistarea injectărilor de CCl_4 , demonstrează o subțiere marcantă a straturilor de colagen, ceea ce denotă derularea în acest interval de timp a unui proces de catabolizare colagenică de o intensitate fascinantă. Procesul se finaliza, în principal, după două luni de la încetarea acțiunii factorului cirogen.

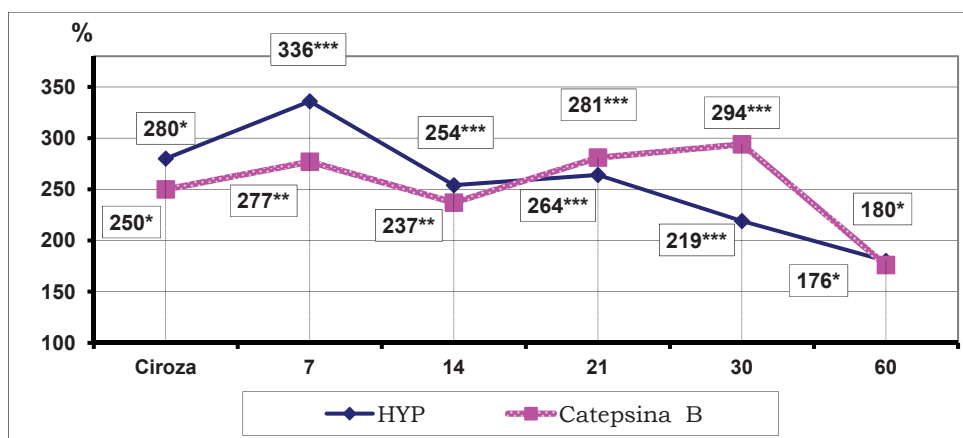
Observațiile efectuate în baza examenului histologic sunt confirmate și precizate de rezultatele determinării biochimice a conținutului de hidroxiprolină (HYP) în țesutul hepatic. Din figura 1 desprindem că intoxicația cronică cu CCl_4 s-a soldat cu sporirea cantității de hidroxiprolină în ficat și la etapa dezvoltării maxime a cirozei conținutul aminoacidului a constituit 280% ($P < 0,001$), în comparație cu valorile specificate pentru ficatul neafectat. Astfel, gradul de avansare a procesului patologic din ficat, atins în experiențele noastre, a fost caracterizat de acumularea unei cantități de colagen care a depășit de aproape trei ori conținutul macromoleculi în normă. Conco-

mitent relevăm sporirea esențială a activității tisulare a proteinazei cisteinice studiate. Îndicii enzimozactivității catepsinei B în ficat la dezvoltarea maximă a cirozei depășesc valorile înregistrate în lotul-martor cu 150% ($P < 0,05$) (figura 1).

În perioada ce urmează imediat după încetarea injectărilor de CCl_4 efectul nociv al toxinei, totuși, se menține, sinteza colagenică prevalând asupra scindării sale. Acest fapt se confirmă prin determinarea unei cantități și mai impresionante de hidroxiprolină, ce depășește nivelul înregistrat în ciroză și către termenul de 7 zile de regresie înregistrează maximumul concentrației sale în țesutul hepatic – 336% ($P < 0,001$).

Simultan remarcăm și sporirea activității catepsinei investigate. Astfel, la 7 zile de regresie nivelul funcțional al catepsinei B ajunge să depășească cu 177% ($P < 0,01$) nivelul de referință. Acestei amplificări pregnante a proprietăților hidrolitice ale țesutului hepatic și se datorează, probabil, micșorarea semnificativă a cantității de colagen hepatic, depistată la următorul termen de investigație. Astfel, la 14 zile de regresie conținutul de HYP în ficat își pierde 25% ($P < 0,01$) din valorile specificate la termenul precedent. Amploarea proceselor hidrolitice, detectată în ficat la această etapă, este asigurată, probabil, de enzimele provenite din lizozomii celulelor mezenchimale, care există din abundență în țesutul conjunctiv dezvoltat excesiv.

Catabolizarea intensă a structurilor conjunctive se soldează, pe de o parte, cu reducerea importantă a cantității de țesut fibros în ficat, iar pe de altă parte, se micșorează numărul celulelor mezenchimale implicate în furnizarea enzimelor fibrolitice. Totuși, micșorarea numărului de macrofagi, fibroblaste și a altor



Figură 1. Dinamica modificării conținutului de hidroxiprolină (HYP) și activității catepsinei B în ficat în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale.

Notă: axa absciselor – termenele regresiei (zile); axa ordonatelor – conținutul de HYP și activitatea enzimei (în %); 100% – nivelul lotului-martor;

* – diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, $P < 0,05$;

** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$.

celule ale ţesutului conjunctiv, care are loc în această perioadă, nu influenţează esenţial activitatea tisulară a catepsinei B şi enzima reuşeşte să-şi menţină funcţionalitatea la un nivel destul de înalt, fapt ce presupune implicaţii importante ale catepsinei studiate în procesele derulate în ficat în perioada dată.

În intervalul dintre 14 şi 21 de zile de regresie, are loc o stagnare relativă a procesului de resorbţie a matricei extracelulare, deduse pe baza determinărilor cantitative ale hidroxiprolinei hepatice. Astfel, la termenul de 21 de zile de regresie fixăm o cantitate a aminoacidului care nu se deosebeşte concludent de indicii termenului anterior. Probabil, celulele neafectate existente la această etapă în ţesutul hepatic nu asigură o sinteză enzimatică suficientă şi, respectiv, nu menţin intensitatea proceselor degradatoare la nivelul necesar pentru solubilizarea vizibilă a ţesutului conjunctiv.

Finisarea formării sistemului lizozomal în hepatocitele noi, apărute în rezultatul proceselor proliferative din ţesutul hepatic, are loc numai după circa 3 săptămâni de regresie a cirozei ficatului, ceea ce şi se manifestă prin sporirea continuă a activităţii catepsinei B, care la termenul de 30 de zile după ultima injecţie a noxei hepatotrope îşi atinge maximumul de activitate – 294% ($P < 0,001$). Astfel, în ţesutul hepatic se produce o nouă amplificare a potenţialului hidrolitic, fapt ce se manifestă printr-o micşorare semnificativă a cantităţii de hidroxiprolină în ficat la 30 zile de la abolirea intoxicaţiilor, iar investigaţia efectuată la 60 de zile de regresie denotă reducerea de două ori a conţinutului de hidroxiprolină hepatică, comparativ cu indicii maximali înregistraţi la 7 zile postcirotice.

Dinamica de activitate a enzimei cercetate manifestă un caracter fazic, determinat de implicarea în procesele fibrolitice atât a sistemelor enzimatiche lizozomice ale elementelor celulare ale ţesutului conjunctiv (mai ales la etapele iniţiale), cât şi ale hepatocitelor (cu precădere la etapele mai avansate ale procesului de regresie a cirozei).

Pentru a verifica matematic relaţiile funcţionale ale enzimei cu resorbţia colagenului în ficat, s-a realizat analiza corelaţională, care a relevat un grad înalt de corelaţie pozitivă între dinamica de activitate a enzimei investigate – catepsinei B – cu modificările nivelului de hidroxiprolină tisulară. Aceste date atestă faptul implicării directe a enzimei date în degradarea ţesutului conjunctiv din ficat.

Detectarea electron-histochimică a activităţii catepsinei B în ficat în procesul de regresie a cirozei.

Până în prezent, localizarea activităţii catepsinei B în ficat nu a fost determinată. În lucrarea dată, cu scopul de a elucidă participarea catepsinei B în procesele de resorbţie a ţesutului conjunctiv în ficat, am realizat

investigarea histochimică la nivel ultrastructural a distribuţiei catepsinei B în ficatul normal şi la anumite etape de regresie a cirozei. Am studiat distribuirea enzimei în ficat în normă, precum şi la a 7-a şi a 21-a zi după încetarea intoxicaţiilor cirogene. Termenele indicate au fost stabilite în baza investigaţiilor biochimice ale activităţii enzimei.

În funcţie de gradul de activitate a enzimei, produsul reacţiei la catepsina B în ficatul normal a fost prezent fie sub aspectul granulelor mărunte solitare, fie sub aspectul unor conglomerate, mai mult sau mai puţin omogene, de densitate diferită. O reacţie extrem de intensă s-a remarcat în lizozomii celulelor Kupffer. În hepatocite produsul reacţiei a fost detectat în unii lizozomi şi în diverşi corpusculi membranoşi (myelin-like). S-a remarcat, de asemenea, o activitate extracelulară neînsemnată a catepsinei B. Granule solitare ale produsului de reacţie se detectau pe microviliile hepatocitelor în spaţiile Disse. Am revelat activitatea catepsinei B şi în lizozomii celulelor endoteliale.

Conform datelor obţinute, catepsina B în ficatul normal se localizează în lizozomii hepatocitelor, celulelor Kupffer şi entodeliocitelor, precum şi extracelular pe microvilozităţile hepatocitelor [5].

Particularitatea pregnantă pe care am urmărit-o în timpul examenelor electron-histochimice asupra ficatului în procesul de regresie a cirozei este secreţia catepsinei B din hepatocite şi elementele celulare ale ţesutului conjunctiv spre spaţiul extracelular. Despre aceasta mărturisesc cumulaţiile de produs al reacţiei în spaţiile intercelulare – pe citolemă şi pe fibrilele de colagen adiacente. Reacţia intensă la catepsina B în spaţiul extracelular s-a putut urmări la ambele termene de cercetare.

De remarcat faptul că termenele de investigaţie (7 şi 21 de zile de regresie) se deosebeau esenţial prin ponderea elementelor celulare ce secretau enzima spre spaţiul extracelular. Astfel, la termenul de 7 zile de regresie, practic toată catepsina B extracelulară era secretată de celulele septurilor fibroase (macrofage şi fibroblaste), prezente în număr mare datorită cantităţii excesive de ţesut conjunctiv în ficatul afectat de ciroză. Secreţia enzimei de către hepatocite era infimă.

La termenul de 21 de zile de regresie, produsul de reacţie la catepsina B, din contra, se evidenţiază preponderent în preajma hepatocitelor. Cantităţi considerabile de produs al reacţiei sub formă de granule solitare sau de conglomerate granulare, mai mult sau mai puţin omogene, se detectau dispuse pe citolema hepatocitelor, pe fibrilele de colagen adiacente sau în profunzimea stratului fibros (*figurile 2, 3*). Elementele celulare conjunctive, numărul cărora s-a redus considerabil odată cu subţierea straturilor de ţesut

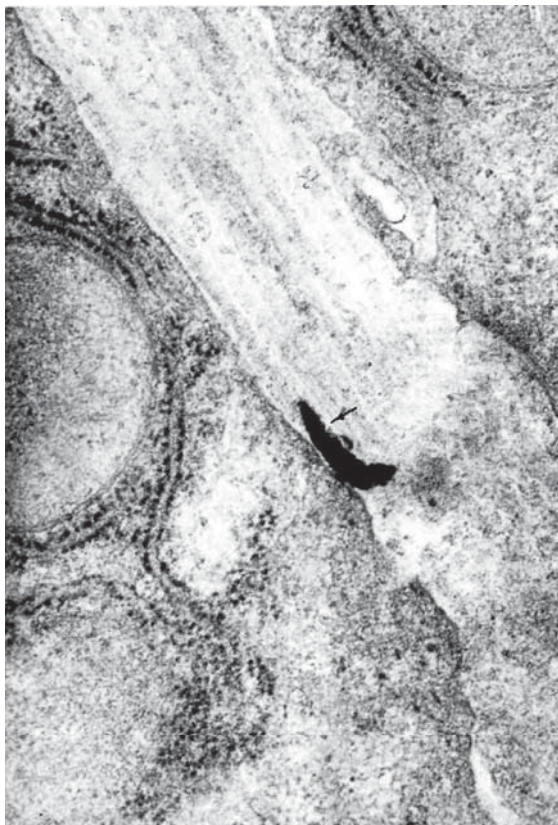


Figura 2. 21 de zile de regresie a cirozei. Produs al reacției la catepsina B extracelulară pe fibrile de collagen adiacente hepatocitului. x30000

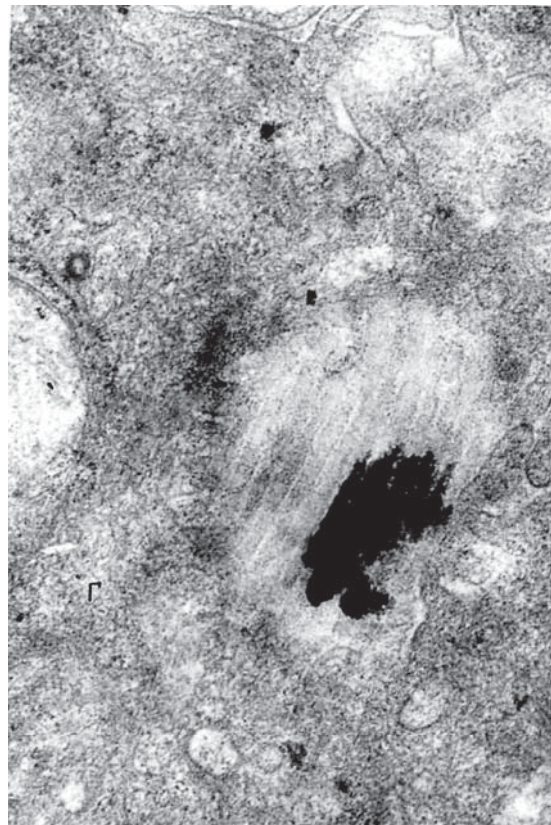


Figura 3. 21 de zile de regresie a cirozei. Reacție intensă la catepsina B extracelulară pe fibrile de collagen adiacente hepatocitului și în profunzimea septului fibros. x25000

conjunctiv, secretau enzimă activă în cantități mult mai mici.

De remarcă faptul că pe citolema celulelor Kupffer și pe fibrilele de collagen adiacente lor produsul de reacție la catepsina B se detecta atât la a 7-a, cât și la a 21-a zi de regresie. La ambele termene de cercetare, pe lângă secreția catepsinei B în spațiul extracelular, are loc fagocitarea și liza intracelulară a collagenului de către macrofage și fibroblaste.

În citoplasma majorității macrofagelor se disting vacuole conținând fibrile fragmentate de collagen. În unele dintre aceste vacuole se detecta produsul reacției la catepsina B, ceea ce indică originea lor fagocitară.

Ca și în macrofage, la ambele termene de cercetare, în citoplasma multor fibroblaste se observă diferite cantități de vacuole și fagolizozomi ce conțin fragmente fagocitate de fibrile de collagen la diferite etape de degradare. În unele dintre aceste vacuole se detecta produsul reacției la catepsina B, ceea ce arată originea fagocitară a acestor vacuole.

Trebuie de subliniat faptul că atât macrofagele, cât și fibroblastele antrenate în procesul de fagocitoză și liză intracelulară a collagenului manifestau și o oarecare activitate collagenolitică extracelulară, ceea

ce este demonstrat de prezența produsului de reacție la catepsina L sub formă de granule solitare pe citolema celulelor și pe fibrilele de collagen adiacente. Mostrele de referință nu conțineau produsul reacției la catepsina B.

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

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

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

Ar fi foarte dificil de apreciat aportul diferitelor elemente celulare la degradarea matricei extracelulare hepatice. În ficatul cirozat celulele țesutului conjunctiv prevalează esențial asupra hepatocitelor. În acest caz, contribuția elementelor celulare mezenchimale în resorbția țesutului conjunctiv pare a fi destul de considerabilă, în special pe parcursul primelor săptămâni ale perioadei de regresie. Probabil, la etapele ulterioare, când numărul celulelor mezenchimale se reduce esențial (iar cel al hepatocitelor se majorează), se atenuază și rolul lor în procesul dat, iar degradarea țesutului conjunctiv are loc în continuare cu implicarea preponderent a hepatocitelor.

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

Concluzii:

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

2. Catepsina B în ficat se localizează în lizozomii hepatocitelor, celulelor Kupffer și endoteliocitelor.

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

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

Bibliografie

1. Benyon R.C., Iredale J.P., *Is liver fibrosis reversible?* Gut., 2000; 46:443-446.
2. Murphy G., Reynolds J.J., *Current views of collagen degradation.* BioEssays, 1985; 2(2):55-60.

3. Reynolds J.J., *Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation.* Oral Disease, 1996; 2(1):70-76.

4. Shingleton W., Hodges D., Brick P., Cawston T., *Collagenase: a key enzyme in collagen turnover.* Biochemistry & Cell. Biology, 1996; 74 (6): 759-775.

5. Râvneac V. *Mecanismele de regresie a cirozei hepatice experimentale.* Autoref. ... doct. hab. șt. med. Moscova, 1990.

6. Woessner J., *Biological mechanisms of collagen degradation.* Treatise on Collagen. New York, 1968; V. 2, Part B: 253-330.

7. Barrett A.J., *Introduction: the classification of proteinases.* Protein Degradation in Health and Disease. Amsterdam-Oxford-New-York, 1980: 1-13.

8. Bohley P., Kirschke H., Langner J., Wiederanders B., *Acta Biol. Med. Germ.*, 1976; 35: 301-307.

9. Guinec N., Dalet-Fumeron V., Pagano M., *«In vitro» study of basement membrane degradation by the cysteine proteinases, cathepsins B, B-like and L. Digestion of collagen type IV, laminin, fibronectin.* Biological Chemistry Hoppe-Seyler, 1993; 374 (12): 1135-1146.

10. Kirschke H., Barret A.J., Rawlinds N.D., *Proteinases I: lysosomal cysteine proteinases.* Protein Profile, 1995; 2 (14): 1581-1643.

11. Barrett A.J., Kirschke H., *Cathepsin B, cathepsin H, cathepsin L.* Methods in Enzymology, 1981; 80: 535-561.

12. Cardozo C., Kurtz C., Lesser M., *Degradation of rat lung collagens by cathepsin B.* Journal of Laboratory & Clinical Medicine, 1992; 199 (2): 169-175.

13. Burleigh M., Barrett A., Lazarus G., *Cathepsin B1: A lysosomal enzyme that degrades native collagen.* Biochem. J., 1974; 137 (2): 387-398.

14. Ii K., Hizawa K., Kominami E. et al., *Different immunolocalizations of cathepsins B, H and L in the liver.* J. Histochem. Cytochem., 1985; 33 (11): 1173-1175.

15. Yokota S., Kato K., *Immunocytochemical localization of cathepsin B and H in rat liver.* Histochemistry, 1987; 88 (1): 97-103.

Rezumat

Aplicând metode biochimice și electron-histochimice, a fost studiată activitatea proteinazei cisteinice – catepsinei B – în ficatul afectat de ciroză și în perioada de regresie a cirozei la șobolani. S-a determinat o activitate sporită a catepsinei B în ciroza hepatică, fiind în scădere pe parcursul perioadei de regresie, precum și un grad înalt de corelație între activitatea enzimei și nivelul hidroxiprolinei din ficat, ceea ce atestă implicarea directă a acestei enzime în degradarea colagenului din ficat.

Activitatea catepsinei B a fost detectată electron-histochimic în fagolizozomii celulelor Kupffer și fibroblastelor ce conțineau fibrile fragmentate de colagen. De asemenea,

activitatea enzimei a fost detectată pe plasmalema hepatocitelor, celulelor Kupffer și fibroblastelor precum și pe fibrilele de collagen adiacente. Activitatea extracelulară a cathepsinei B demonstrează că, în afară de proteoliza intracelulară, enzima participă și la degradarea extracelulară a collagenului, fiind secretată în spațiul extracelular de către hepatocite, macrofage și fibroblaste.

Summary

The activity of cysteine proteinase cathepsin B was investigated biochemically and electron-histochemically in cirrhotic rat liver and during the recovery from hepatic cirrhosis. It was determined an increase of cathepsin B activity in cirrhosis and a decrease during the recovery period, and a high correlation between the enzyme activity and hydroxyproline level in liver. The related results suggests that the investigated cystein proteinase (cathepsin B) is direct implicated in collagen degradation in liver during the recovery from hepatic cirrhosis.

Electron-histochemically the activity of cathepsin B was revealed in the Kupffer cells and fibroblast phagolysosomes containing fragments of collagen fibrils. We also found the enzyme activity on the hepatocyte, Kupffer cell and fibroblast plasmalemma and on adjacent collagen fibrils. The detected extracellular activity of cathepsin B suggests that in addition to the intracellular proteolysis, cathepsin B is secreted by hepatocytes, macrophages and fibroblasts in the intercellular space and can take part in the extracellular collagen degradation.

Резюме

Биохимическими и электронно-гистохимическим методами изучали активность цистеиновой протеиназы катепсина В в цирротически измененной печени, и при регрессии цирроза у крыс. Было выявлено увеличение активности катепсина В при циррозе печени, уменьшение при регрессии, а также высокая степень корреляции между ферментативной активностью катепсина В и количественным содержанием оксипролина в печени, что свидетельствует о непосредственном участии этого фермента в деградации коллагена в печени.

Электронно-гистохимическая активность катепсина В была обнаружена в фаголизосомах клеток Купффера и фибробластов, содержащих фрагментированные фибриллы коллагена. Кроме того, активность фермента была обнаружена на плазмалемме гепатоцитов, клеток Купффера и фибробластов, а также на близлежащих коллагеновых фибриллах. Внеклеточная активность катепсина В указывает на то, что помимо внутриклеточного протеолиза, фермент участвует во внеклеточной деградации коллагена, будучи секретруемым в межклеточное пространство гепатоцитами, макрофагами и фибробластами.

ROLUL PEPTIDELOR CU MASĂ MOLECULARĂ MEDIE ÎN AGREGAREA CELULELOR SANGVINE ÎN ARSURILE TERMICE LA COPII

Eva Gudumac, academician, prof. univ.,
Olesea Prisăcaru, doctorandă
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Arsura termică este însoțită de dezvoltarea imunodeficienței pronunțate, care influențează negativ rezistența organismului în special la acțiunea factorilor patogeni [7, 10].

Rolul primar al sistemului imun este de a proteja organismul împotriva invaziei microbiene. Atât apărarea locală, cât și cea sistemică sunt independente, dar afectarea termică și distrugerea barierei de suprafață pot cauza perturbări în ambele sisteme de apărare imunitară. Complementul C₃ și produsele scindării lui au fost decelate atât în plasmă, cât și în lichidul din flictenele de arsură. Acești produși infiltrază funcția neutrofilului, limfocitului și mai apoi imunitatea locală, contribuind la incidența crescută a complicațiilor septice la pacienții arși.

Depresia circulatorie din șoc și dezvoltarea MODS-ului (disfuncției multiorganice) sunt complicații asociate cu sepsisul. În aceste perturbări fiziopatologice sunt implicate antitrombina III, fibrinogenul, imunoglobulinele, produșii de scindare a complementului. Cascada coagulării poate fi activată atât pe cale intrinsecă, cât și pe cale extrinsecă. Toxinele, acționând direct asupra factorului XII, activează sistemele de contact și calea factorului XI activ, precum și calea coagulării intrinseci. Paralel endotoxinele activează cascada coagulării extrinseci.

Studiile denotă că în etiopatogenia tuturor etapelor clinico-evolutive ale arsurilor termice se face vinovată tulburarea microcirculației, ca urmare a agregării celulelor sangvine [8, 11]. Modificarea agregării celulelor sangvine are loc atât sub acțiunea factorilor plasmatici, cât și a celor celulari [2, 5, 6, 9, 12, 16]. A fost demonstrat că creșterea agregării eritrocitelor și trombocitelor în arsura termică este condiționată de modificările proprietăților fizico-chimice ale plasmiei sangvine.

Toate studiile au demonstrat că în plasma sangvină a bolnavilor arși se află o cantitate mare de diferiți agenți, care pot deține calități proagregante. Pentru a stabili tactica terapeutică, orientată spre corecția tulburărilor de microcirculație în arsura termică, este necesar de a cunoaște rolul și mecanismul agregant al fiecăruia dintre acești factori.

Este deja demonstrat faptul că în primele ore după arsura termică se dezvoltă intoxicația endogenă, cauzată de acumularea în sânge a excesului componentelor biologice active. Apariția situației date, de regulă, este legată de activarea proceselor de catabolizare, în paralel cu diminuarea proceselor naturale de dezintoxicare, în particular cu afectarea sistemelor și organelor excretoare. Odată cu dereglarea metabolismului în direcția proceselor catabolice, în sânge apar cantități enorme de produși finali, precum și intermediari ai metabolismului în concentrații majore, substanțe biologice active de diferit gen, produși de distrucție tisulară și organică, toxine microbiene, produși ai hidroxidării lipidilor și proteinelor etc. Aceste substanțe se organizează între plasmă și eritrocite și din punctul de vedere al biochimiei acumularea lor e definită ca intoxicație [22]. Activarea rapidă a proteolizei (explozia proteazică) duce la acumularea peptidelor cu masă moleculară medie (MMM) în sângele pacientului [1, 3, 4, 15]. Anume aceasta se consideră a fi grupa principală de endotoxine ce determină dezvoltarea toxemiei în boala arșilor. MMM afectează activitatea tuturor organelor și sistemelor, fiind după structura sa asemănătoare cu cea a peptidelor modulatorie. În componența MMM se întâlnesc substanțe cu o activitate biologică majoră: hormonul paratiroidian, neurotoxina X, inhibitorul gluconeogenezei, inhibitorul proliferării celulare și a blastotransformării limfocitare, fagocitozei și hematopoiezei, inhibitori ai transportului de aminoacizi, sintezei de hemaglobină, factori ce duc la disocierea fosforilării oxidative și scăderii cantității de ATP, substanțe capabile să lege ioni bivalenți de Ca și să deregleze procesele Ca²⁺-dependente și altele [18, 19]. În experimentele științifice pe animale cu arsură termică, B.M. Valdman și co. au demonstrat că MMM determină tulburări ale procesului microcirculatoriu, acționând asupra diametrului vascular, patului microcirculator, fluxului sangvin și a permeabilității vasculare [13].

Termenul inițial de MMM a fost propus pentru componenții plasmatici sangvini cu masa moleculară de 300-500 Da. Cercetările clinice și experimentale din ultimii ani au completat cunoștințele despre MMM și au stabilit că componentele de masă moleculară medie sunt acele substanțe a căror masă moleculară variază între 100 și 500 Da. Aceste structuri, în opinia unor cercetători, sunt prezente în sângele persoanelor sănătoase în cantitate de $0,250 \pm 0,20$ U densitate optică și e considerat marker nespecific al intoxicației endogene a organismului de orice origine, fiind folosit ca un criteriu universal al acesteia [25].

Deținând o activitate biologică diferită (inhibarea sistemelor enzimatică, tulburarea permeabilității membranare ionice, legarea proteinelor importante

vieții), MMM induc dezvoltarea intoxicației endogene, insuficiența hepatică și cea renală, sporirea intoxicației în arsura termică [13, 24].

Un șir de autori susțin că apariția tulburărilor evidente a respirației tisulare, întâlnite la etapele timpurii ale arsurilor termice, mărturisesc despre afectarea mecanismelor metabolismului energetic și nu se exclude faptul că componentele de masă moleculară medie de natură peptidică joacă un rol important în desfășurarea multiplelor procese biochimice din organismul pacienților arși și în asocierea dereglărilor toxice, caracteristice pentru boala arșilor [13, 24].

Pe parcursul ieșirii pacientului din șocul termic, restabilirii fluxului sangvin normal în țesuturile afectate de ischemie, în sânge încep să pătrundă produsele toxice (substanțe biologice active, mediatori, MMM etc.), care acționează nefavorabil asupra tuturor organelor și sistemelor [23]. Ca urmare a distrugerii țesuturilor traumatizate, odată cu activarea proteolizei se formează produse ale scindării incomplete de proteine (peptide de înaltă densitate, greutate medie și masă moleculară mare), scindarea cărora în continuare este îngreunată din cauza activității insuficiente a eczo-peptidazei. Recuperarea fluxului sangvin normal duce la o creștere bruscă a concentrației de MMM în sânge la pacienții arși. Nivelul de MMM nu este întotdeauna un indicator al gradului endotoxicozei, deoarece diferite fracțiuni ale MMM nu au aceeași activitate biologică, iar unele dintre ele sunt inerte [21].

Este cunoscut faptul că moleculele cu greutate medie acumulate au un efect citotoxic. Interacționând cu membranele celulare, MMM crește permeabilitatea lor și transportul transmembranar, afectează respirația tisulară, inhibă o serie de enzime, sinteza de ADN. Unele fracții de MMM modifică permeabilitatea barierei hematoencefalice, posedă activitate neurotropă, provocând encefalopatie, neuropatie. Alte fracțiuni ale moleculelor cu masă moleculară medie posedă acțiune vasoactivă, cardiodepresivă, provocând leziuni toxice ale miocardului, ale vaselor mici, tulburări ale hemo- și limfodinamicii, microcirculației. Este cunoscută capacitatea MMM de a inhiba eritropoieza, sinteza hemoglobinei, de a provoca reacții imunotoxice.

În organism se declanșează diverse mecanisme de protecție pentru neutralizarea toxinelor: sistemul excretor (prin piele, rinichi, tractul gastrointestinal), funcția de dezintoxicare a ficatului (de oxidare microsomală de toxine), mononucleare și macrofagică în plămâni [7]. Dar cu cât mai extinse sunt leziunile, cu atât mai rapid se includ procesele de decompensare, ceea ce duce la acumularea de MMM toxic în concentrații mari. Substanțele toxice penetrează celulele nemodificate ale diferitelor organe, determinând

dezvoltarea insuficienței multiple de organe. Efectul citotoxic, inhibarea activității enzimaticе, tulburarea transportului transmembranar, inhibarea sintezei ADN-ului duce la dezvoltarea hepatitei toxice, la tulburări ale funcției de detoxicare și de sinteză a proteinelor în ficat [14]. Deficiențele permeabilității peretelui intestinal susține intoxicarea din cauza penetrării în sânge a exo- și endotoxinelor din intestin. Disfuncțiile tractului gastrointestinal se manifestă prin reducerea secreției glandelor digestive, celulelor epiteliale intestinale, activarea florei intestinale și, în cele din urmă, prin apariția dismicrobismului și parezei tractului gastrointestinal [17]. Perturbările microcirculației și limfodinamicii, creșterea permeabilității membranelor din plămâni se instalează deja la etapa inițială a toxemiei prin tulburări restrictive, iar mai târziu și obstructive [14, 20].

Gradul de acumulare a MMM în sânge la pacienții cu arsuri termice corelează cu severitatea și semnele tulburărilor hepatice, a rinichilor și plămânilor. Intoxicația este mai pronunțată în primele două săptămâni după traumă, cu maxima în ziua a 5-a – a 10-a de boală. În perioadele ulterioare, intoxicația este susținută de eliminarea suplimentară de toxine din plăgile infectate, intestin etc.

Studierea rolului moleculelor cu masă medie se folosește în practica medicală pe larg pentru estimarea gravității proceselor patologice și a prognozei maladiei, pentru a aprecia eficacitatea metodelor de dezintoxicare extracorporală – hemosorbția, hemodializa, plasmafereza. În același timp, mulți autori recunosc că structura moleculelor cu masă medie și cauzele modificării concentrației acestora în stările patologice sunt studiate insuficient [22, 25].

În pofida cercetărilor existente, consacrate studiului moleculelor cu masă moleculară medie, rămâne necunoscut faptul cum acționează acestea asupra agregării celulelor sangvine la etapele clinico-evolutive ale bolii arșilor.

Scopul studiului a fost stabilirea gradului de intoxicație endogenă prin estimarea în dinamică a concentrațiilor plasmaticе ale peptidelor cu masa moleculară medie și a substanțelor necrotice la copiii cu arsuri termice.

Materiale și metode

Am luat în studiu 100 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani, care s-au aflat la tratament în IMSP SCRC „E. Coțaga”, secția combustii, în perioada 2010-2011, diagnosticați cu boala arșilor (arsură de gradele II, III, IV, cu suprafață mai mare de 15%) și care au beneficiat de tehnici individualizate de diagnostic și de tratament. Repartiția pe sexe a fost egală pentru sexul feminin și cel masculin.

Nivelul de MMM a fost determinat după metoda

N.I. Găbrăilean la cele 6 etape de studiu (internare, stadiul toxemie, septicotoxemie, pre- și postoperator și la externare). Pentru evaluarea lor cantitativă, s-a aplicat suma obținută a extincțiilor cu $\lambda=254$ și $\lambda=282$ nm. Rezultatul a fost exprimat în unități convenționale (Uc) .

Pentru estimarea concentrației MMM, s-au utilizat tuburi de microcentrifugă „Amicon Ultra-4”, „Ultracel-10k” (Firma „MILLIPORE”, USA).

Rezultatele cercetării au fost analizate prin metoda statisticii neparametrice, cu aplicarea criteriului Mann-Whitny și a comparațiilor pare Wilcoxon, cu ajutorul programului „Statistica 6.0”. Valoarea semnificației statistice se convine $p=0,05$.

Rezultatele studiului

Valorile clinico-evolutive ale peptidelor cu masă moleculară medie (MMM) și ale substanțelor necrotice (SN) la copiii în vârstă de 0-5 ani cu arsuri termice sunt prezentate în tabel.

Grupurile de pacienți	Indici	
	MMM (uc/ml)	SN (uc/ml)
Martor	19,8±1,37 (100%)	2,26±0,20 (100%)
Internare	26,46±1,65* (134%)	2,81±0,20 (124%)
Toxemie	29,76±0,94***## (150%)	3,25±0,16** (144%)
Septicotoxemie	26,16±1,00** ⁰ (132%)	2,94±0,17* (130%)
Preoperator	24,23±1,52 ⁰ (122%)	2,63±0,24 (116%)
Postoperator	31,92±3,27** (161%)	3,53±0,44* (156%)
Externare	26,95±1,63** (136%)	5,71±1,29***#Δ (253%)

Notă: * – diferență statistic semnificativă față de lotul-martor, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

– diferență statistic semnificativă față de lotul-internare, $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

⁰ – diferență statistic semnificativă față de lotul-toxemie, $p < 0,05$; ⁰⁰ – $p < 0,01$; ⁰⁰⁰ – $p < 0,001$.

§ – diferență statistic semnificativă față de lotul-septicotoxemie, $p < 0,05$; §§ ; $p < 0,01$; §§§ – $p < 0,001$.

Δ – diferență statistic semnificativă față de lotul-preoperator, $p < 0,05$; ΔΔ – $p < 0,01$; ΔΔΔ - $p < 0,001$.

\$ – diferență statistic semnificativă față de lotul-postoperator, $p < 0,05$; \$\$ – $p < 0,01$; \$\$\$ – $p < 0,001$.

După cum reiese din tabel, concentrația peptidelor cu masă moleculară medie depășește veridic valorile lotului-martor la toate cele 6 etape clinico-evolutive. Cele mai înalte valori ale peptidelor cu masă moleculară medie au fost înregistrate în faza toxemiei și postoperator, respectiv cu +50% ($p < 0,001$) și cu

+61% ($p < 0,01$) față de martori, iar la externare depășea lotul-martor cu +36% ($p < 0,01$).

Dinamica substanțelor necrotice (SN) a fost similară cu cea a peptidelor cu masa moleculară medie. Cele mai înalte valori au fost înregistrate în faza toxemiei (cu +44%, $p < 0,01$) și postoperator (cu +56%, $p < 0,01$) față de lotul-martor, iar la externare depășea martorul cu +153% ($p < 0,001$), neatingând valori normale.

Astfel, după cum reiese din tabel, copiii cu vârsta de 0-5 ani cu arsuri termice, cu boala arșilor, suferau de o toxicoză endogenă pronunțată, în special cei care se aflau în fazele toxemiei și postoperatorie. Remarcăm faptul că dinamica concentrației peptidelor cu masă moleculară medie și a substanțele necrotice corela cu tabloul clinic.

Concentrațiile maxime ale markerilor evaluați în studiu au fost caracteristice pentru copiii cu arsuri profunde, cu suprafețe majore și care au asociat complicații renale, cardiovasculare, digestive, pulmonare etc., fapt ce indică valoarea prognostică a acestor indici.

Putem concluziona că arsurile termice rămân o probare pentru corpul medical, atât din punct de vedere al stabilirii conduitei corecte de tratament medico-chirurgical, cât și, în special, al stabilirii diagnosticului traumatismului și a complicațiilor asociate.

Stratificarea riscului de asociere a complicațiilor este un factor-cheie în managementul pacientului cu arsuri. Cei mai importanți factori de risc în boala arșilor sunt: simpla proliferare a microorganismelor în țesuturile arse, ducând la procesul de inflamație locală și sistemică, care produce dezechilibruri importante în toate organele și sistemele, sub denumirea de „sindrom septic”.

Un alt factor este endotoxina, care, pentru a produce disfuncție organică, are nevoie inițial de acțiunea pe macrofag, pentru a elabora mediatorii cu acțiune inotrop-negativă, adică induce diferite generații de substanțe intermediare, contribuind la incidența crescută a complicațiilor septice la copilul ars.

Menționăm că pacienții cu arsuri termice au un compartament imprevizibil, astfel că toți copiii trebuie monitorizați atent în serviciul de arsuri termice.

Bibliografie

- Allogover M., Guenil N., Stadtler K., *Burn toxin in mouse skin*. J. Trauma, 1975; 13: 95—111.
- Andrews D.A., Yang L., Low P.S., *Phorbol ester stimulates a protein kinase C – mediated agtoxin-TK – sensitive calcium permeability pathway human red blood cells*. Blood, 2002; 100: 3382–3392.
- Bekyarova G., Yankova T., Kozarev I., Yankov D., *Reduced erythrocyte deformability related to activated lipid peroxidation during the early postburn period*. Burns, 1996; 22(4): 291–294.
- Horton J.W., *Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy*. Toxicology, 2003; 189(1–2): 75–88.
- Kamel A.H., Ahmed Y.A.A., Thabet N.M., El-Haish M.K., *Modulation by aspirin of platelet function in burn patients: clinical and laboratory assessment*. Annals of Burns and Fire Disasters 1999; 12(2): 99–103.
- Koshkaryev A., Yedgar S., Relevy H., *Acridine orange induced translocation of phosphatidylserine of red blood cell surface*. Amer. J. Physiol., 2003; 285: 720–722.
- Lawrence M.P., El-Hamouly W., Archer S. et al., *Identification of kappa receptors in the immune system by indirect immunofluorescence*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1995; 92, (4): 1062–1066.
- Milnera S.M., Bhata S., Gulatia S. et al., *Observations on the microcirculation of the human burn wound using orthogonal polarization spectral imaging*. Burns, 2005; 31(3): 316–319.
- Schwarz S., Deuticke B., Haest C.W., *Passive transmembrane redistribution of phospholipids as determination of erythrocyte shape change studied of electroporated cells*. Mol. Membr. Biol., 1999; 16: 247–255.
- Teodorczyk-Injeyan Y.A., Sparkes B.G., Lalani S. et al., *IL-2 regulation of soluble IL-2 receptor levels following thermal injury*. Clin. exp. immunol., 1992; 90, (1): 36–42.
- Xu R.X., Sun X., Weeks B.S., *Burn regenerative medicine and therapy*. Switzerland: Karger AG, 2004; 152 p.
- Азизова О.А., *Роль физико-химических изменений клеточной мембраны и свободно-радикальных процессов в патологии*. Физико-химическая медицина: проблемы атеросклероза, детоксикации и иммунокоррекции, Москва; 1991: 46–62.
- Вальдман Б.М., Волчегорский И.А., Пужевский А.С. и др., *Среднемолекулярные пептиды крови как эндогенные регуляторы перекисного окисления липидов в норме и при термических ожогах // Вопросы медицинской химии*, 1991; 37 (1): 23–26.
- Верецагина Е.С., Храпункова Г.Г. *Нарушение вентилиционной функции у детей с обширными ожогами в период токсемии*. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения ожоговой болезни. Сб. науч. тр., Горький; 1990: 92–94.
- Волчегорский И.А., *Анальгетические и антистрессорные эффекты СМП в норме и при термических ожогах*. Пат. Физиол. и эксперим. Терапия, 1991; 3: 44–46.
- Заец Т.Л., Лавров В.А., Марчук А.И. и др., *Изменение некоторых свойств эритроцитарной мембраны и структуры эритроцитов при тяжелых ожогах в эксперименте*. Бюл. Эксперим. биологии и медицины, 1990; 1: 27–30.
- Казанцева Н.Д., Баиндурашвили А.Г., Григорьев А.И. и др., *Некоторые особенности инфузионной терапии при тяжёлом течении ожоговой болезни у детей*. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения ожоговой болезни. Сб. науч. тр., Горький, 1990: 132–138.

18. Карякина Е.В., Белова С.В., *Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы)*. Клиническая лабораторная диагностика, 2004; 3: 3-7.

19. Козинец Г.П., Слесаренко С.В., Радзиховский А.П. и др., *Ожоговая интоксикация: патогенез, клиника, принципы лечения*. Москва, МЕДпресс-информ. 2005; 184 с.

20. Левина Г.Я., Царевский Н.Н., Исаченкова О.А. и др., *Эффективные методы в комплексном лечении больных с тяжёлыми ожогами*. Метод. рекомендации. Ниж. Новгород, 1991, с. 15.

21. Назаров И.П., Попов А.А., Светлаков А.В. и др., *К вопросу о целесообразности применения глюкокортикоидов у больных с ожоговым шоком*. Актуальные вопросы клинической медицины. Новосибирск; 1993: 128-129.

22. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л., *Диагностика стадии эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии*. Вестник хирургии, 1991; 3: 95-104.

23. Слепушкин В.Д., *Использование нейропептидов в клинике*, Новокузнецк, 1993, с. 23.

24. Тупикова З.А., Осипович В.К., *Влияние средних молекул, выделенных из сыворотки крови обожженных пациентов, на состояние процессов перекисного окисления липидов в тканях животных*. Вопросы медицинской химии, 1990; 36 (3): 24-26.

25. Чаленко В.В., *Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии*. Патологическая физиология, 1991; 4: 13-14.

Rezumat

Studiile referitor la rolul moleculelor cu masă moleculară medie în practica medicală se efectuează pe larg pentru a estima gravitatea proceselor patologice, a prognoza maladia, precum și pentru a aprecia eficacitatea metodelor de dezintoxicare extracorporală, ca hemosorbția, hemodializa, plasmafereza. Autorii, în baza investigațiilor, au stabilit că în patogenia arsurilor la copii și a modificărilor multiorganice rolul decisiv îl dețin factorul microbial și endotoxinele. Pentru aprecierea gradului de intoxicare endogenă, a asocierii complicațiilor și concentrației substanțelor necrotice e necesar însă de apreciat nivelul peptidelor cu masa moleculară medie.

Summary

Studies regarding the role of medium molecular weight molecules in medical practice are widely used to estimate the severity of pathological processes, predict disease and to assess the efficacy of extracorporeal detoxification methods like hemosorbition, hemodialysis, plasmapheresis. Authors, based on investigational data, established that in the pathogenesis of burns in children, and the multiorganic changes the main role is played by microbial endotoxins. But to assess the degree of endogenous intoxication, the association of complications the main factor is the concentration of medium molecular weight peptides.

Резюме

Как следует из представленного обзора, исследование показателя уровня средних молекул в практической медицине широко используется для определения степени тяжести патологических процессов и прогнозов заболевания, а также в качестве критерия эффективности методов экстракорпоральной детоксикации – гемабсорбции, гемодиализа, плазмафореза. На основании исследования было установлено, что в патогенезе ожогов у детей и изменениях всех систем основную роль играют микробный фактор и эндотоксины. Но для определения степени эндогенной интоксикации, сопутствующих осложнений и концентрации некротических масс необходимо определить уровень пептидов с средней молекулярной массой.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THERMAL BURNS IN CHILDREN

Eva Gudumac, m. d., ph. d., professor,
Olesea Prisăcaru, doctoral study

State Medical and Pharmaceutical University
“Nicolae Testemitanu”

Introduction

Thermal burns in children have long been burdened with major complications and increased mortality. Various complications are known, but some of the most feared are septic complications.

The problem of preventing sepsis in burns has raised many surgical innovations in how to restore the continuity of the damaged tissue. Until now it can not be asserted the superiority of any of those techniques, as the benefits are based on a progressive deterioration of function of various organs and systems, which homeostasis can not be maintained without an adequate diagnosis and without a therapeutic intervention. Consequences of those organ and system dysfunction are highly variable regarding the prognosis of the patient with burns.

Today, it is preferred to talk about organ dysfunction - a broad term that expresses a range of functional disturbances, in which the failure of an organ means the stop of its activity (eg, anuria in cases of acute renal failure).

Several endogenous sources generating free radicals were found, as the activation of phagocytes (oxidative burst), as the result of tissue necrosis, and microbial invasion in septic shock and direct activation of xanthine oxidase as a secondary product of arachidonic acid cascade activation.

A more difficult problem is to determine how free radicals are involved in patients with thermal burns. The most studied effect of oxygen derivatives radicals is their involvement in oxidative destruction of polyunsaturated fatty acids, a phenomenon known as "lipid peroxidation". Proteins are also subject to oxidative process under the action of O₂, H₂O, NO.

Oxidative modifications of proteins varies depending on the nature of oxidant and the protein studied. Through lipid peroxidation molecular stable products are generated, most important being toxic aldehydes. This creates a basis for dissemination of toxic substances of lipid peroxidation. Last reacts with thiol groups of glutathione, cystine, protein, amino groups of some amino acids and inhibit enzymatic activity, having different effects on cells and organs, especially in the growing organism.

Thus, the damage in the primary stage of burns, accompanied with major shock and sepsis focus on microcirculation and medium molecular weight proteins activated to aggregate and adhere to the epithelium, releasing mediators that are able to destroy microvascularization. In the late stages of combustional sepsis and septic shock macrophages are destroyed, capable to secret over 100 different products that play a crucial role in triggering vicious circles leading to cellular-organic damage.

Studies conclude that free radicals, oxygen derivatives are considered very important mediators of production of tissue damage after episodes of ischemia (reperfusion and septic shock).

Fundamental mechanism of free radicals generation in severe burns is the impairment of the blood flow and microcirculation, hypoxia, endogenous intoxication, infection, etc. In the acute phase of the thermal injury on the background of increased vascular permeability and the sequestration of plasma into the interstitial spaces, absolute and relative hypovolemia develops, as well as the centralization of the blood circulation. The last has the adaptive role, supplying adequate blood flow to the priority organs (brain, heart, lungs), but simultaneously leads to regional and peripheral blood circulation disorder. The accentuation of the microcirculation disorder is accompanied by tissue hypoxia, anaerobic glycolysis activation, formation of active forms of oxygen (AFO), which triggers free radical oxidation processes, with subsequent membrane damage and cell death as a consequence. Such oxidative reactions, leading to the formation of toxic metabolites, include the oxidation of lipid products, which in time are neutralized by the body's antioxidant system. An important role in triggering oxidative stress plays the microbial factor. Massive release into the blood stream of the micro-

bial lipopolysaccharides lead to the activation of neutrophils and macrophages, formation of active forms of oxygen and its activation [3].

Thus in the pathogenesis of thermal burns an important place have processes induced by free radicals. Tissues under the thermal action are a powerful source of free radicals, triggering a multitude of chain reactions of lipid peroxidation. The intensity of lipid peroxidation correlates with the severity of the patient's condition and depends on the severity of hypoxia, which develops as a result of reduced ventilation and the microcirculation alteration [7, 5]. Lipid peroxidation products are highly toxic compounds and induce the mitochondria's increase in volume, uncoupling the oxidative phosphorylation, inactivation of thiol enzymes involved in respiration and glycolysis, is disturbing the synthesis of adenosine in cells, oxidation of sulfhydryl groups in proteins, damages the DNA, this could slow down or even stop cell division and growth, violating the permeability of biological membranes.

Lysosomal membrane lipid peroxidation promotes the activation of lysosomal hydrolases, proteolytic enzymes [6]. The activation of the enzyme cleavage products, damage cells, with the formation of various toxic substances (molecules with high medium and low molecular weight).

It is confirmed that oxidative stress in thermal trauma are based on the following: blood flow and microcirculation disturbance, hypoxia, endogenous intoxication, microbial spread and AFO hyperproduction, intensification of lipid peroxidation (LPO) and the development of oxidative stress antioxidant insufficiency. The use in severe burns of the antihypoxanth drugs with antioxidant and membrane stabilizing action, which would reduce the pathogenetic reactions [1, 2, 4].

An important issue remains in the role of lipid peroxidation in children aged 0-5 years with thermal burns. A reasoned scientific approach is missing in the evaluation of oxidation of lipid peroxidation in the wound and the influence on these processes of therapeutic remedies for the topical treatment and effective preparations used for the topical treatment of wounds in patients with burns and their consequences.

The research objectives were:

- Assess of the state of oxidation of lipid peroxidation in children with thermal burns, aged 0 to 5 years;
- To determine the dynamic processes of lipid peroxidation in blood and wound depending on lesion stage process in patients with burns.

Materials and methods

The work is performed in the IMSP SCRC "Em.

Cotaga” burns division. There were 100 patients with thermal injury under supervision, aged between 0 and 5 years with 15% to 60% TBSA burns. Among the patients with burns, the burn disease evolved as serious in 52% and as extremely serious in 27%.

All patients admitted in hospital, in complex intensive care, the infuzional therapy against the shock were included. Blood collecting from patients in the six clinical groups studied was performed on the hospital admission (during the combustional shock) and afterwards (during toxemia, septicotoxemia, preoperative, postoperative) and at discharge. For the proper evaluation of results, all the data were processed statistically. In all statistical collections was determined arithmetic mean (M), the arithmetic mean error (m), standard deviation (?). Data evaluation was performed by the software produced by “Microsoft”: relational databases ‘StatsDirect’ and electronic table “Excel-97”. Sure difference due to P <0.05.

Results and discussions

Data on blood plasma content of LPO products,

the donors and patients with severe thermal trauma are highlighted in Table.

Our findings indicate that at all stages of clinical evolution of the system are set high concentrations of lipid peroxidation and, in particular during septic-toxemia with +18% (P <0.001), postoperatively with +15% (P <0.001) and at discharge with +3% (P <0.001).

We can conclude that free radicals of oxygen in blood are causing toxic damage to all the organs with function deterioration and multiple organ failure development. The severity of the disorders in organs and systems, as well as disease evolution, depends not only on the severity of trauma, but also on the precocity of the complex treatment.

Analyzing the literature it can be concluded that surgery is just a different stage in the treatment and it is necessary to be adapted to each individual case, based on the severity of organ system dysfunction (lung, kidney, gastrointestinal tract etc.), by solving the sepsis.

State system of lipid peroxidation in blood serum of patients with thermal trauma to the six clinical-evolutionary stages

Groups of patients	Data					
	hexane phase			isopropanol phase		
	early HPL (uc / ml)	intermediate HPL (uc / ml)	late HPL (uc / ml)	early HPL (uc / ml)	intermediate HPL (uc / ml)	late HPL (uc / ml)
Witness	2.80 ± 0.06 (100%)	1.22 ± 0.04 (100%)	0.47 ± 0.02 (100%)	1.68 ± 0.05 (100%)	0.85 ± 0.03 (100%)	0.44 ± 0.02 (100%)
Admission	3.08 ± 0.06 *** (110%)	1.35 ± 0.06 (111%)	0.42 ± 0.01 * (89%)	1.83 ± 0.11 (109%)	1.04 ± 0.06 ** (122%)	0.44 ± 0.02 (100%)
Toxemia	3.23 ± 0.04 *** (115%)	1.49 ± 0.04 *** (122%)	0.46 ± 0.02 (98%)	1.96 ± 0.07 ** (117%)	1.07 ± 0.04 *** (126%)	0.44 ± 0.02 (100%)
Septico toxemia	3.30 ± 0.07 ***# (118%)	1.56 ± 0.07 ** (128%)	0.45 ± 0.02 (96%)	1.82 ± 0.0 (108%)	0.94 ± 0.04 0 (111%)	0.37 ± 0.02 # ** # 0 (84%)
Preop.	3.21 ± 0.12 ** (115%)	1.47 ± 0.11 (120%)	0.42 ± 0.03 (89%)	1.90 ± 0.14 * (113%)	0.92 ± 0.05 (108%)	0.34 ± 0.02 *** # # 0 (77%)
Postop.	3.23 ± 0.09 *** (115%)	1.56 ± 0.11 ** (128%)	0.56 ± 0.14 (119%)	1.87 ± 0.10 (111%)	1.03 ± 0.08 (121%)	0.39 ± 0.02 (89%)
Discharge	3.20 ± 0.08 *** (114%)	1.58 ± 0.09 *** (130%)	0.57 ± 0.10 (121%)	1.93 ± 0.12 * (115%)	1.08 ± 0.05 § Δ *** (127%)	0.39 ± 0.02 * (89%)

Note: * – Significant difference from the witness group, p <0.05; ** – p <0.01, *** – p <0.001.
 # - Significant difference compared to admission group, p <0.05, ## p <0.01, ### – p <0.001.
 0 – significant difference compared to toxemia group, p <0.05; 00 – p <0.01, 000 – p <0.001.
 § – significant difference compared to septicotoxemia group, p <0.05, §§, p <0.01, §§§ – p <0.001.
 Δ – statistically significant difference compared to preoperative group, p <0.05, ΔΔ – p <0.01; ΔΔΔ – p <0.001.
 § – Significant difference compared to postoperative group, p <0.05, § § – p <0.01, § § § – p <0.001.

Prognosis of the burn disease is strictly related to providing irrigation of the tissues and the transportation of oxygen and CO₂. The elimination of the products of metabolism, resulting in postaggressive metabolism, avoiding sodium and water load of vascular bed, installation of pulmonary edema or preedema, intake of energy substances, antioxidants are necessary conditions for the survival.

Without metabolic support in thermal burns, repair or stabilization phase can not be achieved. Problems which make all clinical stages of disease evolution of burned children are to handle better cellular nutrition and link it to various physiological changes.

Bibliography

1. Абрамченко В.В., *Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве*. СПб.: ДЕАН, 2001; 400 с.
2. Афанасьев В.В., *Клиническая эффективность реамберина*. СПб., 2005; 43 с.
3. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е., *Хирургический сепсис*. СПб.; М., 2001; 315 с.
4. Дубиева Н.З., Багдасарова З.З., *Анестезиология и реаниматология*. 2004; 2: С.73.
5. Левина Г.Я., Царевский Н.Н., Исаченкова О.А., *Эффективные методы в комплексном лечении больных с тяжёлыми ожогами*. Метод. рекомендации, Ниж. Новгород, 1991; С. 15.
6. Приедена И.А., Межапуке Р.Я. и др.; *Влияние ингибитора биосинтеза карнитина милдроната на некоторые показатели липидного обмена у крыс*. Фарм. и токс. 1991; 2: 55-57.
7. Слепушкин В.Д., *Использование нейротропиков в клинике*. Новокузнецк, 1993; с. 23.

Rezumat

Este prezentat un studiu clinic și biochimic al stării oxidării peroxidice a lipidelor la 100 de pacienți – copii în vârstă de 0-5 ani cu arsuri termice. Rezultatele studiului ne-au permis să elaborăm un algoritm de tratament diferențial cu rezultate bune în timp.

Summary

We present a clinical and biochemical study of peroxidative oxidation of lipids in 100 patients, children aged 0-5 years, with thermal burns. Results of this study allowed us to develop an algorithm for differential treatment with good results over time.

Резюме

Представлены клинические и биохимические результаты перекисного окисления липидов у 100 детей, в возрасте от 0 до 5 лет с термическими поражениями. Результаты проведенного исследования позволяют разработать алгоритм дифференциального лечения с положительными результатами.

BARIERA ANTIOXIDANTĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Ninel Revenco, dr. hab. în medicină, prof. univ.,
Angela Drușcă, asistent univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Patogenia AJI este complexă, în studiu permanent. Un loc separat în perpetuarea răspunsului inflamator îl ocupă stresul oxidativ. În cazul AJI, producerea radicalilor liberi ai oxigenului (RLO) depășește capacitatea antioxidantă celulară [5, 7]. În prezent se cunosc antioxidanți enzimatici și neenzimatici. Antioxidanții neenzimatici pot fi hidrosolubili (acționează în compartimentul hidrofil) și liposolubili (acționează în compartimentul hidrofob). De asemenea, se cunosc antioxidanți endogeni (sintetizați de către organism) și exogeni (prin aport exterior). Sunt antioxidanți preventivi, care împiedică formarea RLO, și antioxidanți care neutralizează RLO existenți și asigură eliminarea lor. Prin donarea unui electron RLO, antioxidanții stopează reacția în lanț. Astfel, are loc cu viteză mare recombinarea RLO și transformarea lor în molecule stabile. Contracurarea acțiunilor nocive ale RLO este posibilă datorită prezenței sistemelor antioxidante endogene.

Se cunosc 4 categorii de molecule cu acțiune antioxidantă: 1) enzime cu acțiune în special la nivel eritrocitar – superoxid-dismutaza (SOD), catalaza, glutatation-peroxidaza, glutatation-reductaza, glutatation-S-transferaza; 2) macromolecule cu acțiune în special în ser/plasmă – ceruloplasmina, flavonoidele, albumina, transferina; 3) unii hormoni estrogeni, angiotensina, melatonina; 4) alte molecule – tocoferoli, glutatation, carotinoide, acid ascorbic, coenzima Q10, acid uric, acid lipoic. Din punct de vedere chimic, un antioxidant este un reductor care reacționează cu un oxidant pentru a-l neutraliza. Antioxidanții se găsesc în orice celulă, sunt molecule care protejează organismul de distrugerile provocate la nivel celular de RLO [1].

Așadar, bariera antioxidantă este un sistem complicat de enzime, elemente și substanțe care se formează pentru a proteja organismele aerobe împotriva concentrațiilor crescute de oxigen, din care rezultă producerea de RLO distructive.

Scopul studiului este aprecierea rolului protecției antioxidante în diferite variante evolutive ale AJI.

Material și metode

Studiul clinic randomizat a fost efectuat în secția de reumatologie a ICȘDOSMC în perioada 2008–2010 și a inclus 150 de copii cu AJI. Diagnosticul de AJI a fost stabilit în conformitate cu clasificarea

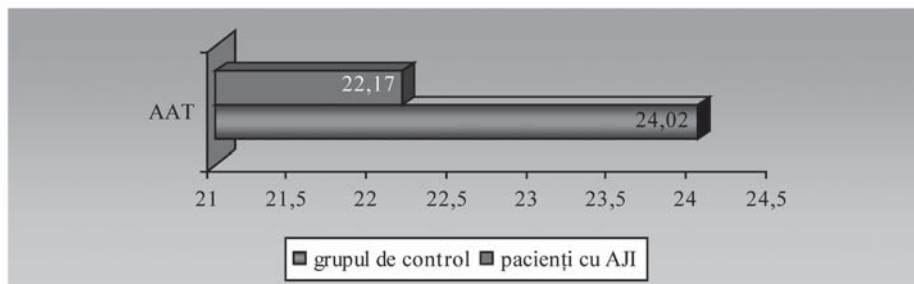


Figura 1. AAT la copiii cu AJI și la cei din grupul de control

ILAR (Durban, 1997; revizuirea Edmonton, 2001). În studiu au participat 98 de băieți (65,3%) și 52 de fete (34,7%) cu vârstele cuprinse între 18 și 221 luni (media - 134,22±4,71 luni), cu durata maladei de la o lună până la 198,0 luni (media - 36,19±3,22 luni). Termenul adresării la reumatolog după debutul maladei a reprezentat de la 1,0 lună până la 72,0 luni (media - 6,01±0,86 luni). În funcție de forma clinică, repartitia a fost următoarea: forma oligoarticulară – 61 (40,7%) copii, forma poliarticulară – 59 (39,3%), forma sistemică – 18 (12,0%) copii, artrită cu entezite – 9 (6,0%) copii, artrită psoriazică – 2 (1,3%) și alte artrite – 1 (0,7%) copil.

Din lotul de studiu, la 90 de pacienți cu AJI s-au apreciat indicii sistemului antioxidant (activitatea antioxidantă totală – AAT, SOD, catalaza, ceruloplasmina). Activitatea glutatation-peroxidazei și glutatation-reductazei a fost determinată la 40 de pacienți cu AJI.

Grupul de control a inclus 20 de copii practic sănătoși, cu vârstele cuprinse între 22,0 și 184,0 luni (vârsta medie - 113,45±11,11 luni). La toți copiii din grupul de control au fost apreciați indicii sistemului antioxidant (AAT, SOD, catalaza, glutatation-peroxidaza, glutatation-reductaza și ceruloplasmina). Toți acești indici au fost cercetați în Laboratorul de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele studiului

Totalul pe grup AAT a avut valori de la 3,14 până la 69,71 mmol/l (media 22,17±1,76 mmol/l), pe când copiii din grupul de control au demonstrat valori de la 12,25 până la 31,71 mmol/l (media 24,02±1,25 mmol/l), ceea ce denotă o tendință spre scădere a capacității antioxidante endogene în AJI, p>0,05 (figura 1). SOD total pe grup a avut valori de la 534,0 până la 1826,53 uc/l (media 1130,77±29,21 uc/l), iar copiii din grupul de control au demonstrat valori ale SOD de la 634,15 până la 1609,8 uc/l (media 1196,79±50,10 uc/l), fiind prezentă tendința spre scădere a SOD la copiii cu AJI, ceea ce reflectă slăbirea barierei antioxidante endogene în AJI (p>0,05), ea fiind enzima ce joacă un rol important în apărarea antioxidantă practic a tuturor celulelor care se află în contact cu oxigenul (figura 2).

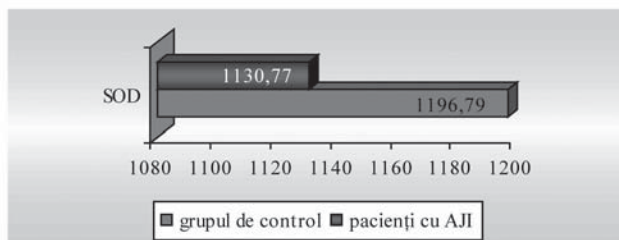


Figura 2. SOD la copiii cu AJI și la cei din grupul de control.

Catalaza în totalul pe grup a arătat valori de la 6,31 până la 66,07 μmol/s.l (media 29,79±2,2 μmol/s.l), iar copiii din grupul de control au avut valori ale catalazei cuprinse între 23,2 și 68,02 μmol/s.l (media 50,41±2,78 μmol/s.l). Catalaza, acționând în conversia peroxidului de hidrogen, care este un agent oxidant puternic, s-a dovedit a avea valori mult mai scăzute la pacienții cu AJI, comparativ cu copiii din grupul de control, fapt ce denotă scăderea protecției antioxidante endogene în AJI, p<0,001 (figura 3).

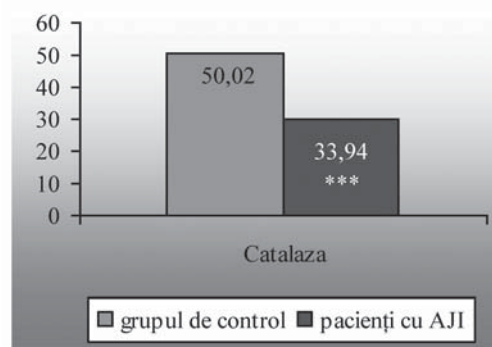


Figura 3. Catalaza la copiii cu AJI și la cei din grupul de control. (***) – p<0,001).

Glutatation-peroxidaza în totalul pe grup a avut valori începând de la 56,59 până la 240,98 UI/l (media 153,78±7,46 UI/l), pe când copiii din grupul de control au arătat valori de la 122,32 până la 278,87 UI/l (media 199,95±8,53 UI/l). Glutatation-peroxidaza, alături de SOD, fiind principalul distrugător de RLO, la pacienții cu AJI a manifestat valori mai scăzute

comparativ cu copiii din grupul de control, atestându-se o capacitate antioxidantă endogenă scăzută în AJI, $p < 0,001$, (figura 4).

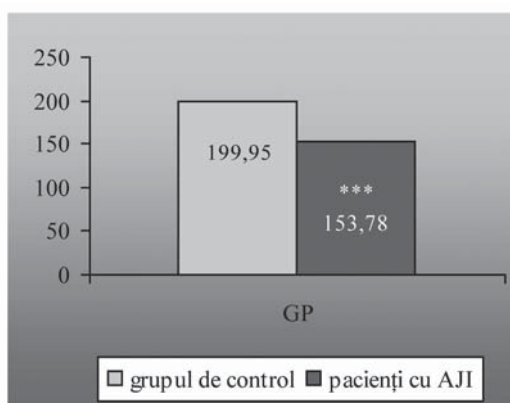


Figura 4. Glutathion-peroxidaza la copiii cu AJI și la cei din grupul de control (***) – $p < 0,001$.

Glutathion-reductaza în totalul pe grup a demonstrat valori de la 8,18 până la 92,46 nmol/s.l (media $33,94 \pm 2,19$ nmol/s.l), pe când copiii din grupul de control au avut valori cuprinse între 34,49 și 67,56 nmol/s.l (media $50,02 \pm 2,20$ nmol/s.l). Glutathion-reductaza, fiind o enzimă importantă a ciclului redox glutationic, care menține la un nivel adecvat glutatiionul redus (GSH) celular (GSH – antioxidant activ, care reacționează cu RLO), s-a dovedit a avea valori mult mai scăzute la copiii cu AJI comparativ cu cei din grupul de control, fapt ce denotă epuizarea capacității antioxidante în AJI, $p < 0,001$ (figura 5).

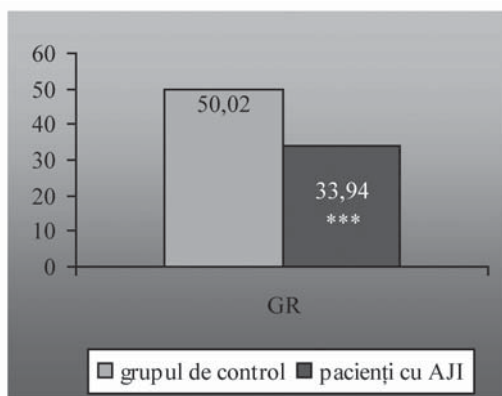


Figura 5. Glutathion-reductaza la copiii cu AJI și la cei din grupul de control (***) – $p < 0,001$.

Ceruloplasmina în totalul pe grup a avut valori de la 70,74 până la 482,35 mg/l (media $177,03 \pm 7,31$ mg/l), comparativ cu copiii din grupul de control, care au avut valori ale ceruloplasminei cuprinse între 65,68 și 301,0 mg/l (media $198,38 \pm 17,08$ mg/l). Ceruloplasmina, o enzimă cu proprietăți antioxidante (neutralizează RLO), la copiii cu AJI are tendință spre

scădere, comparativ cu cei din grupul de control, fapt ce reflectă o barieră antioxidantă endogenă scăzută în AJI, $p > 0,05$ (figura 6).

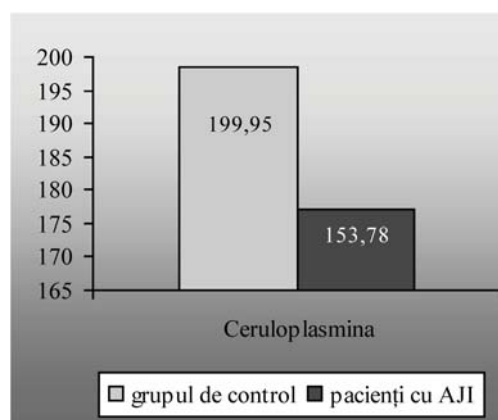


Figura 6. Ceruloplasmina la copiii cu AJI și la cei din grupul de control $p > 0,05$.

Indicii sistemului antioxidant au fost studiați în funcție de varianta evolutivă a AJI. Astfel, AAT a avut valori mult mai scăzute în forma sistemică ($13,36 \pm 2,86$ mmol/l), comparativ cu forma poliarticulară ($21,84 \pm 2,44$ mmol/l; $p < 0,05$) și cea oligoarticulară ($26,26 \pm 3,38$ mmol/l; $p < 0,01$), fapt ce reflectă o barieră antioxidantă endogenă mult mai scăzută în forma sistemică comparativ cu celelalte variante evolutive ale AJI.

Analiza valorilor SOD a determinat valori mai scăzute în forma sistemică ($1068,64 \pm 65,18$ uc/l), comparativ cu forma poliarticulară ($1143,30 \pm 51,10$ uc/l) și cea oligoarticulară ($1159,81 \pm 43,81$ uc/l), însă fără diferențe statistice ($p > 0,05$).

S-au determinat valori mai înalte ale catalazei în forma oligoarticulară ($32,78 \pm 3,6$ μ mol/s.l) și forma poliarticulară ($31,83 \pm 3,71$ μ mol/s.l) comparativ cu cea sistemică ($20,78 \pm 4,44$ μ mol/s.l; $p < 0,05$).

Glutathion-peroxidaza nu a prezentat diferențe statistice semnificative, având tendință spre un nivel mai scăzut în forma oligoarticulară ($150,41 \pm 11,31$ UI/l), comparativ cu forma sistemică ($161,27 \pm 16,34$ UI/l) și cea poliarticulară ($158,61 \pm 11,40$ UI/l; $p > 0,05$).

Glutathion-reductaza a avut practic aceleași valori în toate formele clinice ($p > 0,05$): în forma sistemică – $35,21 \pm 8,24$ nmol/s.l, în forma poliarticulară – $33,24 \pm 4,22$ nmol/s.l și în cea oligoarticulară – $34,85 \pm 2,65$ nmol/s.l.

Ceruloplasmina nu a înregistrat diferențe statistice, dar a avut o tendință spre scădere a valorilor în forma oligoarticulară ($176,91 \pm 11,72$ mg/l) și cea poliarticulară ($174,83 \pm 10,28$ mg/l), comparativ cu forma sistemică ($182,72 \pm 24,42$ mg/l; $p > 0,05$).

Discuții

Studiul a 20 de pacienți cu AJI și 10 copii sănătoși, la care s-au determinat SOD, catalaza, glutatation-peroxidaza, a demonstrat că la pacienții cu AJI nivelul enzimelor antioxidante a fost redus. Astfel, nivelul enzimelor antioxidante poate fi considerat drept marker al evoluției AJI [4].

Un grup de autori din Israel au cercetat activitatea enzimelor antioxidante în ser și salivă la pacienții cu AJI. În studiu au fost incluși 22 de bolnavi cu AJI și 15 copii sănătoși. Astfel, s-a determinat un nivel semnificativ crescut al activității enzimelor antioxidante la pacienții cu AJI în ser și salivă. SOD salivară a crescut evident la bolnavii cu AJI, îndeosebi în forma sistemică [2].

Studierea AAT, SOD și glutatation-peroxidazei la pacienții cu AJI (14 copii) inițial și peste 12 luni de terapie antiinflamatorie a demonstrat că activitatea SOD a fost mai mare la cei cu AJI comparativ cu grupul de control. După tratamentul antiinflamator, timp de 12 luni AAT a crescut, pe când SOD și glutatation-peroxidaza nu au suferit schimbări. Astfel, analiza markerilor stresului oxidativ și a potențialului antioxidant ar putea fi utilă în monitorizarea tratamentului copiilor care suferă de AJI [6].

DeLeo M. notează în studiul său majorarea glutatation-reductazei în lichidul sinovial la pacienții cu AJI. De asemenea, el a menționat creșterea indicilor stresului oxidativ și micșorarea nivelului antioxidantilor la bolnavii cu AJI [3].

Concluzii

În AJI s-a atestat o capacitate antioxidantă endogenă scăzută, iar parametrii funcționali ai SOD, catalazei, glutatation-peroxidazei și glutatation-reductazei s-au dovedit de valori mult mai scăzute la pacienții cu AJI comparativ cu grupul de control. Valorile inidicilor antioxidantă au fost mai scăzute în forma sistemică, în care glutatation-peroxidaza, glutatation-reductaza și ceruloplasmina au demonstrat practic aceleași valori în toate variantele evolutive.

Bibliografie

1. Bjelakovic G., Nicolova D., Gluud L. L., *Mortality in randomized trials of antioxydant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen, Denmark, 2007; 297, (8): 842-857.
2. Brik R., Livnat G., Pollack S., *Salivary gland involvement and oxidatative stress in juvenile idiopathic arthritis: novel observation in oligoarticular-type patients*. J. Rheumatol., 2006; 33 (12): 2532-2537.
3. DeLeo M. E., Tranchese A., Passantino M., *Manganese, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and total radical trapping antioxidant capacity in active rheumatoid arthritis*. I. Rheumatid., 2002; (29): 2245-2246.

4. Goția S., Popovici I., Hermeziu B., *Antioxidant enzymes levels in children with juvenile rheumatoid arthritis*. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iasi, 2001; 105 (3): 499-503.

5. Ozkan Y., Yardym-Akaydyn S., Sepici A., *Oxidative status in rheumatoid arthritis*. Clin. Rheumatol., 2007; 26 (1): 64-68.

6. Renke J., Szlagatys A., Hansdorfer-Korzon R., *Persistence of protein oxidation products and plasma antioxidants in juvenile idiopathic arthritis. A one-year follow-up study*. Clin. Exp. Rheumatol., 2007; 25, (1): 112-114.

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

Rezumat

Patogenia artritei juvenile idiopatice (AJI) este complexă, în studiu permanent. Un loc separat în perpetuarea răspunsului inflamator îl ocupă stresul oxidativ. Bariera antioxidantă este un sistem complicat de enzime, elemente și substanțe care se formează pentru a proteja organismele aerobe împotriva concentrațiilor crescute de oxigen. Studiul clinic randomizat a inclus 150 de copii cu AJI și 20 de copii practic sănătoși. La 90 de pacienți cu AJI și la 20 de copii practic sănătoși autorii au apreciat indicii sistemului antioxidant [activitatea antioxidantă totală (AAT), superoxidismutaza (SOD), catalaza, ceruloplasmina, glutatation-peroxidaza și glutatation-reductaza]. În AJI s-a atestat o capacitate antioxidantă endogenă scăzută, iar parametrii funcționali ai SOD, catalazei, glutatation-peroxidazei și glutatation-reductazei s-au dovedit de valori mult mai scăzute la pacienții cu AJI comparativ cu grupul de control. Valorile inidicilor antioxidantă s-au atestat mai scăzute în forma sistemică, în care glutatation-peroxidaza, glutatation-reductaza și ceruloplasmina au atins practic aceleași valori în toate variantele evolutive.

Summary

The pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is complex, in a permanent study. The oxidative stress has an important part in the perpetuating of inflammatory response. The antioxidant barrier is a complicated system of enzymes, elements and substances that are formed to protect the aerobic organisms against high concentrations of oxygen. 150 children with JIA and 20 real healthy children were included in a randomized study. The authors appreciated the indices of the antioxidant system [total antioxidant activity (AAT), superoxidismutase (SOD), catalase, glutathione-peroxidase, glutathione-reductase and ceruloplasmin] at 90 patients with JIA and 20 healthy children. A low endogenous antioxidant capacity was registered in JIA and the functional parameters of SOD, catalase, glutathione-peroxidase and glutathione-reductase were found much lower at the patients with JIA, compared with the control group. The values of the antioxidant indices were certified lower in the systemic form, when glutathione-peroxidase, glutathione-reductase and ceruloplasmin had been noted practically the same values in all evolutionary variants.

Резюме

Патогенез ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) достаточно сложный процесс. Важную роль в сохранении воспалительного процесса играет окислительный стресс. Антиоксидантный барьер является сложной системой антиоксидантных ферментов, элементов и веществ, которые образуются для защиты аэробных организмов против концентрации кислорода. В данное исследование были включены 150 детей с ЮИА и 20 здоровых детей. У 90 больных с ЮИА и 20 здоровых детей была оценена антиоксидантная система [общая антиоксидантная активность (ОАА), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза и церулоплазмин]. Таким образом, у детей с ЮИА был зарегистрирован низкий уровень СОД, каталазы, глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы в сравнении с контрольной группой. Показатели антиоксидантной системы имели более низкие уровни при системном варианте, тогда как глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза и церулоплазмин имели практически одинаковые значения во всех вариантах ЮИА.

ACȚIUNEA POLIZAHARIDELOR SULFATATE DIN *SPIRULINA PLATENSIS* ASUPRA UNOR INDICI BIOCHIMICI AI SÂNGELUI PERIFERIC ÎN NORMĂ ȘI INFLAMAȚIA ASEPTICĂ

*Olga Ștârba*², cercet. șt., *Olga Tagadiuc*², dr. în medicină, conf. univ., *Valeriu Rudic*¹, acad., prof. univ., *Valentin Gudumac*², dr. hab. în medicină, prof. univ., *Larisa Procopișin*³, dr. în medicină, *Lilia Andronache*², cercet. șt., Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AŞM¹, USMF „Nicolae Testemițanu”², Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”³

Introducere

Biotehnologia medicală reprezintă o direcție importantă în știința contemporană, oferind căi noi de fortificare a sănătății. În ultimii ani se studiază intens carbohidrații cianobacterieni ca sursă de substanțe biologice active. În Moldova au fost create modele biotehnologice originale de cultivare dirijată a *Spirulina platensis*, cu extragerea și purificarea principiilor biologice active cu efecte sanogene, inclusiv a polizaharidelor sulfatate (PSS) [6, 7]. S-a stabilit că PSS naturale posedă multiple acțiuni sanogene asupra organismelor vii [2-5]. Totodată, nu sunt cunoscute în

detaliu efectele lor asupra organismului sănătos, precum și capacitatea de corecție a dereglărilor produse în organism în caz de inflamație.

Scopul studiului a constat în cercetarea influenței PSS la administrarea enterală asupra unor indici biochimici ai serului sangvin la șobolani, în condiții fiziologice și în inflamația aseptică.

Materiale și metode

Experiențele au fost efectuate pe 32 de șobolani adulți, fără pedigree, cu masa corporală cuprinsă între 180 și 230 g, care au fost divizați egal în următoarele loturi: 1) lotul-martor; 2) șobolani practic sănătoși, cărora li s-a administrat enteral PSS; 3) șobolani cu inflamație aseptică indusă de CCl₄; 4) șobolani cu inflamație aseptică, cărora li s-a administrat enteral PSS.

Animalele din lotul-martor au fost întreținute în regim obișnuit de vivariu, alimentația fiind suplimentată cu bulion de vită (20 ml per capitum, zilnic, timp de 35 de zile). PSS a fost administrat peroral zilnic în doza de 125 mg/kilocorp, dizolvat în 20 ml bulion de vită, timp de 35 de zile. Inflamația aseptică a fost modelată prin administrarea i/m a soluției de 50% CCl₄ în ulei de măsline, în doză de 1 ml/kilocorp, bisăptămânal, timp de 35 de zile. PSS purificate au fost obținute la Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AŞ RM, sub conducerea profesorului universitar, academicianului Valeriu Rudic.

La finalul experienței, animalele au fost sacrificate sub narcoză ușoară cu eter etilic. În serul sangvin s-a determinat nivelul albuminei, proteinei totale (PT), moleculelor cu masă moleculară medie (MMM), al substanțelor necrotice (SN) și concentrația oxidului nitric (NO) [1]. Starea sistemului de protecție anti-peroxidică (SPA) a fost apreciată prin determinarea activității antioxidante totale (AAT) și a concentrației peptidelor histidinice (PH) și ceruloplasminei (CP) [1]. Conținutul de glucoză, colesterol total (CT) și trigliceride (TG) a fost apreciat prin metode enzimatice cu folosirea seturilor de reagenți ai Firmei „Eliteh”, Franța.

Datele obținute au fost evaluate statistic în baza testului statistic parametric „t-Student”, cu programul computerizat „StatsDirect”. Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „N. Testemițanu”.

Rezultate și discuții

În rezultatul cercetării s-a constatat că administrarea PSS atât animalelor sănătoase, cât și celor cu inflamație aseptică provoacă reducerea nivelului PT cu 18% (p<0,05) față de valorile lotului-martor. Tratatamentul inflamației aseptice cu PSS induce o creștere nesemnificativă a PT față de lotul-PSS și lotul-CCl₄, dar care erau net inferioare martorului (p<0,05). Se

Tabelul 1

Influența polizaharidelor sulfatate asupra conținutului de proteină totală, albumină, de molecule cu masă moleculară medie și de substanțe necrotice în serul sangvin la șobolani în normă și în inflamația aseptică

Loturile de studiu	Proteina totală (g/l)	Albumina (g/l)	MMM (un. conv.)	SN (un. conv.)
Martor	69,4 ± 0,75	32,67±0,34	5,17 ± 0,24	0,53 ± 0,08
PSS	56,6 ± 2,16***	34,04 ± 0,72	5,34 ± 0,35	0,43 ± 0,07
CCl ₄	57,0 ± 3,39**	31,74 ± 0,99#	5,41 ± 0,74	0,58 ± 0,15
CCl ₄ + PSS	59,8 ± 3,48*	32,32 ± 0,70	5,46 ± 0,42	0,54 ± 0,09

Notă: diferență statistic semnificativă față de: lotul-martor, * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; lotul-PSS: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001.

Tabelul 2

Influența PSS asupra conținutului de glucoză, colesterol total și trigliceride în serul sangvin în normă și la șobolanii cu inflamație aseptică

Loturile de studiu	Glucoza (mmol/l)	CT (mmol/l)	TG (mmol/l)
Martor	5,36±0,20	1,93±0,06	0,183±0,01
PSS	4,95±0,17	1,63±0,12	0,148±0,03
CCl ₄	5,38±0,15	2,08±0,12#	0,157±0,009
CCl ₄ +PSS	5,44±0,15#	1,53±0,08*** ⁰⁰	0,173±0,01

Notă: diferență statistic semnificativă față de: a) lotul-martor, * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; b) lotul-PSS: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001; c) lotul-CCl₄: ⁰ – p<0,05; ⁰⁰ – p<0,01; ⁰⁰⁰ – p<0,001.

observă o tendință slabă de creștere a albuminei serice în lotul-PSS cu 4%, comparativ cu martorul, și de diminuare neimportantă față de lotul-CCl₄. Medicația inflamației aseptice cu PSS duce la normalizarea concentrației albuminelor serice (tabelul 1).

Analiza rezultatelor cercetării demonstrează că PSS în condiții fiziologice are o tendință de diminuare a valorilor SN cu 19% (p>0,05). S-a stabilit, de asemenea, că atât în inflamația aseptică, cât și la medicația acesteia cu PSS indicii MMM și SN au o tendință statistic neconcludentă de majorare a valorilor lor. Diminuarea conținutului de PT poate fi explicată prin intensificarea proceselor catabolice în organism, atât sub influența PSS, cât și la intoxicarea cu CCl₄. Tendința de creștere a conținutului de albumine serice la administrarea PSS și normalizarea lor la medicația cu acest compus a inflamației aseptice se datorează, probabil, însușirilor PSS de a intensifica funcția proteosintetică a ficatului, inclusiv prin inducerea de către acestea a sintezei proteinelor fazei acute. Astfel, rezultatele obținute ne permit să considerăm că PSS are o acțiune de remaniere moderată asupra metabolismului proteic, atât în condiții fiziologice, cât și în inflamația aseptică.

S-a constatat (tabelul 2) că administrarea PSS animalelor intacte determină o tendință statistic neconcludentă de diminuare a conținutului de glucoză cu 8%, a CT – cu 16% și TG – cu 19%, comparativ cu martorul. În inflamația aseptică nivelul de glucoză se

menține în limitele valorilor de referință, concentrația de CT crește cu 8% (p<0,05), iar TG se reduce neveridic cu 14%, comparativ cu lotul-martor.

Administrarea PSS animalelor cu inflamație aseptică determină creșterea autentică a valorilor glucozei în sânge cu 10% (p<0,05) față de lotul-PSS, ajungând practic la valorile de referință. Tratamentul cu PSS contribuie la scăderea veridică a concentrației de CT, atât față de lotul-CCl₄ (-29%, p<0,01), cât și față de animalele lotului-martor (-21%, p<0,01). Nivelul TG practic revine la normal. Astfel, studiul efectuat demonstrează acțiunea hipocolesterolemica certă a PSS.

Conform cercetărilor noastre (tabelul 3), nivelul NO în condiții fiziologice sub influența PSS scade nesemnificativ (-16%) față de lotul-martor și cu 7% față de lotul-CCl₄. În inflamația aseptică conținutul de NO în serul sangvin se reduce neimportant (-10%), iar la medicația cu PSS nivelul NO revine practic la valorile martorului. Tendința spre diminuare a concentrației NO poate prezenta o verigă ce duce la micșorarea toxicității celulare prin stimularea producerii mesagerilor secundari AMPc, GMPc, precum și a factorului nuclear NF-kB etc.

Rolul decisiv în apărarea celulei de acțiunea nocivă a speciilor reactive ale oxigenului și azotului îi revine sistemului antioxidant.

Rezultatele evaluării indicilor sistemului de protecție antioxidantă (SPA) – activității antioxidante to-

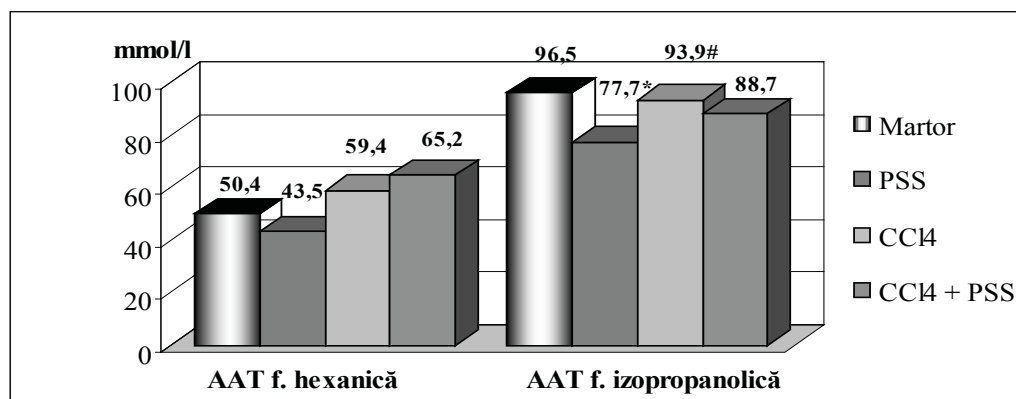


Figura 1. Influența PSS asupra activității antioxidante totale în serul sangvin la șobolani în condiții fiziologice și în inflamația aseptică.

Notă: diferență statistic semnificativă față de: a) lotul-martor, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; b) lotul-PSS: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$

tale (AAT), conținutului seric de peptide histidinice (PH) și ceruloplasmină – sunt expuse în figura 1 și în tabelul 3. La administrarea PSS animalelor intacte, are loc reducerea statistic veridică a valorilor AAT polare, hidrofile (faza izopropanolică) și o tendință de diminuare a AAT nepolare, hidrofobe (faza hexanică) față de lotul-martor. În cazul inflamației aseptice nu avem modificări veridice ale nivelului AAT. La medicația acesteia cu PSS, în faza hexanică se atestă o inducere concludentă a AAT (+29%) față de valorile martorului.

Modificări asemănătoare s-au înregistrat și în faza izopropanolică, când în lotul-PSS și lotul-CCl₄ se înregistrează diferențe statistic veridice. Totodată, în lotul-CCl₄ se atestă o majorare a AAT cu 50%, comparativ cu lotul-PSS.

Concentrația peptidelor histidinice crește veridic ($p < 0,05$) numai în lotul-CCl₄+PSS față de lotul-PSS (tabelul 3). PH posedă proprietăți antioxidante pronunțate, este un antioxidant polar, hidrosolubil, iar creșterea concentrației ei la administrarea PSS animalelor cu inflamație aseptică sporește potențialul SPA. Datorită solubilității sale în apă, PH asigură celula cu un sistem antioxidant, care funcționează în mediul hidric, unde mediatorii oxidării hidrosolubili (metalele

de tranziție și radicalii liberi ai oxigenului) sunt adesea prezenți în cantități mari.

Remarcăm o majorare a concentrației CP statistic veridică ($p < 0,001$) în toate grupurile studiate, respectiv cu 98% în lotul-PSS, cu 78% în lotul-CCl₄ și 114% în lotul-CCl₄+PSS (tabelul 3). Sporirea concentrației CP stabilită are un caracter compensator și de protecție a organismului față de acțiunea factorului toxico-inflamator. CP leagă activ RLO, care se eliberează în procesul fagocitozei, manifestând totodată efecte antiradicalice, antioxidante și antihipoxice.

Rolul RLO și NO în inflamație nu este doar unul de promovare și întreținere a acestui proces, ci și de frânare a lui, prin inactivarea unor mediatori ai inflamației. Deși producții „exploziei oxidative” menționate propagă, amplifică inflamația, există date care demonstrează că RLO, împreună cu NO și produsele de peroxidare a lipidelor, au rol în temperarea/modularea procesului inflamator, unul dintre mecanisme fiind inhibarea expresiei moleculelor de adeziune celulară, produse de lipopolizaharidele bacteriilor gramnegative [8].

În baza acestor date conchidem că PSS pot exercita un important control feedback negativ, inhibând activarea excesivă a reacțiilor imune și dezvoltarea

Tabelul 3

Conținutul de NO, peptide histidinice și ceruloplasmină în serul sangvin la șobolani cu inflamație aseptică sub influența PSS

Grupurile de studiu	NO ($\mu\text{mol/l}$)	PH ($\mu\text{mol/l}$)	CP (mg/l)
Martor	148,2 ± ,86	284,1 ± 16,45	120,0 ± 10,04
PSS	124,1 ± 11,44	261,2 ± 9,90	237,4 ± 8,90***
CCl ₄	137,6 ± 7,35	279,9 ± 12,47	214,0 ± 11,90***
CCl ₄ + PSS	143,1 ± 7,71	297,0 ± 12,01#	256,9 ± 0,80*** ⁰⁰

Notă: diferență statistic semnificativă față de: lotul-martor, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; lotul-PSS: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; lotul-CCl₄: ⁰ – $p < 0,05$; ⁰⁰ – $p < 0,01$; ⁰⁰⁰ – $p < 0,001$.

procesului inflamator datorită proprietăților lor de a modula activitatea sistemului de protecție antioxidanță.

Concluzii:

1. În condiții fiziologice, polizaharidele sulfatate din spirulină reduc veridic nivelul PT și contribuie la diminuarea neimportantă a concentrației unor metaboliți (glucoza, CT, TG, SN), ceea ce poate fi o consecință a activării proceselor catabolice din organism. La administrarea PSS are loc reducerea statistic veridică a AAT (compartimentului polar, hidrofil) și, totodată, o tendință de diminuare a AAT (compartimentului nepolar, hidrofob), comparativ cu martorul. Concentrația CP sub influența PSS crește semnificativ, pe când conținutul de PH și NO suferă schimbări neesențiale.

2. Pentru inflamația aseptică indusă a fost caracteristică hipoproteinemia, hipercolesterolemia și tendința de micșorare neesențială a valorilor albuminei serice. Conținutul de NO în serul sangvin se reduce neimportant.

3. Includerea PSS în schema de tratament a inflamației aseptice duce la diminuarea CT și creșterea pregnantă a concentrației CP și a PH. Nivelul NO revine practic la valorile martorului. PSS exercită un efect stimulator asupra AAT, mai ales în compartimentul nepolar, hidrofob, fapt relevant ce ar putea contribui la inhibarea dezvoltării procesului inflamator.

Bibliografie

1. Gudumac V., Tagadiuc O., Răvneac V. et al., *Investigații biochimice. Elaborare metodică. Micrometode*. Vol. II, Chișinău: „Elena V. I.” SRL, 2010. 104 p.
2. Hayashi K., Hayashi T., Kojima I., *A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from Spirulina platensis: in vitro and ex vivo evaluation of anti-Herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities*. AIDS Research and Human Retroviruses. 1996; 12:1463-1471.
3. Hirohashi Y., Torigoe T., Maeda A. et al., *An HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope of a tumor-associated protein, survivin*. Clin. Cancer Res.
4. Pintero Estrada J. E., Bermejo Bescos P., Villar del Fresno A. M., *Antioxidant activity of different fractions selected cyanobacteria*. Int. J. Hyg. Environ. Health, 2001; 203:327-334.
5. Rondanelli M., Opizzi A., Monteferrario F., *The biological activity of beta-glucans*. Minerva Med., 2009; 100(3):237-245.
6. Rudic V., *BioR. Studii biomedicale și clinice*. Chișinău: „Elena V.I.” SRL, 2007, 376 p.
7. Rudic V., Cojocari A., Cepoi L. et al., *Ficobiotehnologie – cercetări fundamentale și realizări practice*. Chișinău: „Elena V.I.” SRL, 2007, 365 p.

8. Коротаева А. А., Самоходская Л. М., Бочков В. Н., *Ингибирование воспалительных эффектов липополисахарида бактерий продуктами окисления липидов*. Биомед. Химия, 2007; 53 (1):65-71.

Rezumat

În acest studiu s-a stabilit că PSS din *Spirulina platensis* în condiții fiziologice activează procesele catabolice prin reducerea veridică a nivelului proteinelor serice și diminuarea concentrației serice de glucoză, a colesterolului total, trigliceridelor și substanțelor de natură nucleotidică. Are loc reducerea statistic veridică a valorilor activității antioxidante totale ale compartimentului polar, diminuarea AAT ale compartimentului nepolar. PSS au efect hipocolesterolemic la șobolanii cu inflamație aseptică. Nivelul NO revine la valorile martorului, crește veridic nivelul de ceruloplasmină, concentrația peptidelor histidinice, ceea ce este relevant în inhibarea dezvoltării procesului inflamator.

Summary

PSS from *Spirulina platensis* was established that in normal physiological conditions activates catabolic processes by reducing the level of serum proteins truthful and tend to decrease serum glucose, total cholesterol, triglycerides and substances such as nucleotides. Occurs statistically reliable reduction of the total antioxidant activity values (AAT) polar hydrophilic and nonpolar AAT down trend is hydrophobic. The enteral administration of the PSS was observed in rats with induced with CCl₄ aseptic inflammation effect of their hypocholesterolemia. Level is virtually NO control values, increases the level of ceruloplasmin truthful, and concentration of polar peptidelor histidinice AAT. This modulation of antioxidant system activity is relevant in inhibiting the development of inflammation.

Резюме

В этом исследовании мы установили, что СПС из *Spirulina Platensis* в физиологических условиях активизируют катаболические процессы за счет снижения уровня сывороточных белков и достоверного снижения уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и нуклеотидоподобных веществ. Происходит статистически достоверное снижение антиоксидантной активности полярного составляющего и уменьшение ее неполярного составляющего. СПС обладают гипоcholesterинэмическим эффектом у крыс с асептическим индуцированным воспалением. Уровень NO приближается к контрольным значениям, повышается уровень церулоплазмина, карнозина, что является значимым для подавления развития воспаления.

UTILITATEA POTENȚIALĂ A PROFILURILOR METILICE ALE ADN PENTRU PROCESUL DE PROMOVARE A MARKERILOR MOLECULAR- EPIGENETICI ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL LEUCEMIILOR ACUTE

Victor Popescu, dr. în biologie, cerc. șt. superior, *Ion Corcimar*, dr. hab., prof. univ., membru cor., *Cristina Butovscaia*, cerc. șt., *Sanda Buruiană*, asist. univ., *Anastasia Buza*, cerc. șt., *Andrei Țâbâră*, dr. în medicină, asist. univ. USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În anumite celule ale persoanelor care suferă de cancer au fost înregistrate alterări ale profilurilor epigenetice și genetice [1]. Acestea includ hipometilarea la nivelul întregului genom, hipermetilarea locală a genelor supresoare de tumori sau a genelor responsabile de reparația ADN, precum și a genelor inhibitoare ale metastazării, mutații punctiforme (substituția 5-metilcitozinei cu timina) din insulițele CpG ale genei *p53*.

În cele mai multe cazuri de cancer la om este stabilită producerea unor dereglări în cadrul cascadei ciclina D / retinoblastom (Rb), implicate în reglarea ciclului celular [2]. Cu toate acestea, însă, în neoplaziile hematologice inactivarea genei *Rb* este rar întâlnită [3]. Genele *p16* și *p15* sunt gene supresoare în multe tumori solide sau neoplazii hematologice [1]. Aceste gene codifică proteine inhibitoare ale kinazelor ciclina-dependente care, la rândul lor, servesc drept reglatori ai fosforilării proteinei *pRb*.

Gena *p15* (denumirea oficială – CDKN2B), adiacentă genei *p16* în locusul 9p21, la fel se caracterizează adeseori printr-un grad avansat al metilării în neoplazmele hematopoietice umane [1, 4].

Metilarea aberantă a promotorului genei *p15* a fost stabilită de unii autori cu ajutorul MSP în proporție de 58% din cazurile de leucemie mieloidă acută, leucemie limfoblastică acută și leucemie bifenotipică acută [5]. Acești autori au identificat unele profiluri metilice ale genei *p15*, caracteristice pentru cele mai multe subtipuri morfologice care apar în diferite stadii ale diferențierii și susțin că metilarea frecventă a genei *p15* este un eveniment crucial și timpuriu în leucemiile acute. Cercetările acestor autori sugerează că metilarea *p15* survine în mod universal, *de novo*, în timpul transformării / progresiei leucemice a pro-

cursorilor hematopoietici din linia mieloidă / limfoidă sau în celulele stem primitive, pluripotente. Totuși, deocamdată nu au fost găsite diferențe semnificative între profilurile metilice ale tumorilor din diferite stadii [6], sugerându-se ideea că alterările epigenetice au loc în stadiile timpurii ale dezvoltării cancerului sau în momentul inițierii tumorilor. Dereglarea unor căi critice de transducție a semnalelor moleculare, aflate sub controlul genelor *Rb/p16* și *p53/p14/MDM2*, sau a altora pot adeseori fi cauza creșterii neoplazice [1].

Anterior au fost prezentate rezultatele unui studiu [7] privind prevalențele unor profiluri metilice ale promotorului genei *p15* la pacienții cu leucemii acute, potrivit cărora profilul metilic UM este cel mai frecvent și constituie 24/33 (72,7%), profilul metilic UU este reprezentat printr-o proporție cazuistică mai mică – 9/33 (27,3%), iar profilul metilic MM lipsește în rândurile pacienților cu leucemii acute.

Scopul studiului a fost stabilirea utilității potențiale a profilurilor metilice ale promotorului genei *p15* în procesul de promovare a markerilor molecular-epigenetici de diagnostic diferențial al leucemiilor acute.

Materialul și metodele utilizate

În acest studiu a fost investigat un lot din 33 de persoane afectate de leucemii acute (diverse variante), fiind anterior diagnosticate primar și internate la Centrul Hematologic al Institutului Oncologic din Republica Moldova.

Metoda de bază utilizată în cercetarea dată a fost evidențierea metilării acidului dezoxiribonucleic (ADN) la nivelul promotorului genei *p15* prin tratarea ADN cu bisulfid de sodiu (conversia citozinei nemetilate în uracil) și amplificarea porțiunilor genice cu ajutorul perechilor de primeri nonmetil-specifici și metil-specifici prin tehnica MSP (*Methylation Specific Polymerase Chain Reaction*) [8].

Detaliat, metodele și accesoriile utilizate în proiect au fost specifice fiecărei etape de lucru, după cum urmează: recoltarea sângelui venos la pacienții diagnosticați în prealabil cu diverse subtipuri de leucemie acută în eprubete cu anticoagulant K3EDTA; extracția ADN genomic uman din sânge (Protocol „Qiagen Blood Mini”) [9]; modificarea ADN-ului prin conversia citozinei în uracil (Protocol „Qiagen EpiTect Bisulfite Kit”) [10]; amplificarea prin tehnica MSP a ADN-ului conținând uracil a fost îndeplinită cu *termocycler Crocodile III Appligene* (Protocol „PCR Fermentas”) și primeri [12, 7] sintetizați de compania „Alpha DNA”; analiza produșilor de amplificare a fost efectuată cu aparatul pentru electroforeză orizontală „Ultra Gel XL V2” în gel de agaroză „Amresco”, tip I (2,0%) în soluție TBE (tris-borat-etilendiamintetraacetat) (1×), marker ADN pentru greutatea mole-

GGCTCCCCACTCTGCCAGAGCGAGGCGGGGCGAGTGAGGACTCCGCGACGCGTCCGCGACCTGCGGCCAGA
P15-U-s P15-M-s P15-M-s
 GCGGCTTTGAGCTCGGCTGCGTCCGCGCTAGGCGCTTTTCCAGGAAGCAATCCAGGCGCGCCCGCTGGT
 TCTTGAGCGCCAGGAAAAGCCCGGAGCTAACGA **CCGCGCGCTCGGCCACT**GCACGGGGCCCCAAGCCGCA
P15-U-as P15-M-as P15-M-as
 GAAGGACGACGGGAGGGTAATGAAGCTGAGCCAGGTCTCCTAGGAAGGAGAGAGTGCGCCGGAGCAGCG
 TGGGAAAGAAGGGAAGAGTGTCTGTTAAGTTTACGGCCAACGGTGATTATCCGGGCGCTGCGCGTCTGG
 GGGCTGCGGAATGCGCGAGGAGAACAAGGGCATGCCAGTGGGGCGGCAGCGATGAGGGTCTGGCCAGC

Figura 1. Structura primară a promotorului genei p15 și localizarea secvențelor lui complementare cu primerii U și M.

culară 98 pb (perechi de nucleotide) și 95 pb; vizualizarea produșilor de amplificare prin transiluminare (312 nanometri) și documentarea prin fotografiere.

Pentru prelucrarea statistică a datelor a fost utilizat testul „U-Fisher” (destinat evaluării loturilor mici de subiecți investigați). Valoarea $p < 0,005$ a fost considerată indicator al diferenței statistic semnificative între grupele comparate, iar valoarea $p \leq 0,1$ a fost interpretată ca tendință statistic semnificativă.

Rezultate și discuții

Pentru a putea avansa în elaborarea și implementarea unui marker ADN metil-specific candidat în diagnosticul diferențial al leucemiilor acute, este minim necesar ca în urma investigațiilor molecular-genetice o genă sau un sector al moleculei de ADN să fie reprezentat prin grupări metilice la nivelul citozinei (atomul de carbon 5) sau a altor baze azotate, care se supun detecției cu ajutorul tehnologiei MSP sau prin alte procedee [11].

În afară de aceste principii, este evident că profilul metilic (UU, UM, MM) prin care se evidențiază starea nemetilată sau metilată a celor două alele de referință este necesar să coreleze cu speci-menele analizate care provin de la persoane cu diagnosticul patologiei, în cazul dat – cu leucemii acute, dacă se propune evidențierea markerilor molecular-genetici pentru diagnosticul maladiilor ce țin de o specialitate medicală sau dacă se urmărește evidențierea markerilor molecular-genetici pentru diagnosticul diferențial pe subtipuri, aceste corelații vor fi estimate în raport cu subtipurile maladii.

În cele ce urmează, prezentăm datele obținute în urma investigațiilor unui lot din 33 de persoane afectate de leucemii acute (diverse subtipuri), fiind anterior diagnosticate primar și internate în Centrul Hematologic al Institutului Oncologic din Republica Moldova (vezi tabelul).

Structura lotului de pacienți cu leucemie acută pe profiluri metilice ale ADN și subtipuri ale maladii

Nr. d/o	Subtipuri de leucemie acută (LA)		Profil UU	Profil UM	Profil MM	p	OR	CI (95%)
1.	LA eritroblastică	Număr	0	1	0	-	-	-
		%	0	4,2	0	-	-	-
2.	LA limfoblastică	Număr	2	7	0	>0,1	0,701	0,057-5,135
		%	22,2	29,2	0	-	-	-
3.	LA megacarioblastică	Număr	1	0	0	-	-	-
		%	11,1	0	0	-	-	-
4.	LA mieloblastică	Număr	1	4	0	>0,1	0,633	0,011-7,85
		%	11,1	16,7	0	-	-	-
5.	LA mielomonoblastică	Număr	1	5	0	>0,1	0,485	0,009-5,456
		%	11,1	20,8	0	-	-	-
6.	LA monoblastică	Număr	3	2	0	=0,1	5,153	0,478-75,162
		%	30	8,3	0	-	-	-
7.	LA nediferențiată	Număr	0	1	0	-	-	-
		%	0	4,2	0	-	-	-
8.	LA promielocitară	Număr	1	4	0	>0,1	0,633	0,011-7,85
		%	11,1	16,7	0	-	-	-
Total		Număr	9	24	0	-		
			33					
		%	27,3	72,7	0			

Aceste date relevă următoarele fenomene în rândurile pacienților cu leucemii acute eritroblastice, limfoblastice, megacarioblastice, mieloblastice, mielomonoblastice, monoblastice, nediferențiate și promielocitare: 1) În acest lot, la nivelul promotorului genei *p15*, profilul metilic UM are frecvența cea mai înaltă și constituie 24/33 (72,7%); 2) profilul metilic UU este reprezentat printr-o proporție cazuistică mai mică – 9/33 (27,3%); 3) profilul metilic MM lipsește [7].

Dacă analizăm proporțiile pacienților cu profil UM din numărul total al bolnavilor cu un subtip sau altul al leucemiei acute, găsim că ele sunt diferite. În cea mai mare proporție profilul UM se înregistrează printre pacienții cu leucemie acută eritroblastică și nediferențiată – câte 1/1 (100%) fiecare, după care urmează proporția celor cu leucemie acută mielomonoblastică – 5/6 (83,3%), LA mieloblastică și LA promielocitară – câte 4/5 (80%) fiecare, LA limfoblastică – 7/9 (77,8%), LA monoblastică – 2/5 (40%).

În numărul total al pacienților cu leucemii acute, profil UU (semnifică lipsa oricăror molecule metilate de ADN la nivelul promotorului genei *p15* din specimenul procesat) (figura 2), găsim că predomină bolnavii cu leucemie acută monoblastică – 3/9 (30%) și pacienții cu leucemie acută limfoblastică – 2/9 (22,2%), iar cei cu leucemii acute megacarioblastică, mieloblastică, mielomonoblastică și promielocitară au aceeași pondere, egală cu 1/9 (11,1%).

De aici rezultă că moleculele metilate de ADN, la nivelul promotorului genei *p15*, prezintă potențial diagnostic în calitate de marker molecular-epigenetic al leucemiei acute monoblastice.

În numărul total al pacienților cu leucemii acute, profil UM (semnifică metilarea la nivelul promotorului genei *p15* cel puțin a unei molecule de ADN din specimenul procesat) (figura 3), predomină pacienții cu leucemie acută limfoblastică, constituind 7/24 (29,2%), după care urmează bolnavii cu leucemie acută mielomonoblastică – 5/24 (20,8%), leucemie acută mieloblastică și promielocitară – câte 4/24 (16,7%), leucemie acută monoblastică – 2/24 (8,3%) și, în măsură egală, pacienții cu leucemii acute eritroblastică și nediferențiată – 1/24 (4,2%).

De aici rezultă că moleculele metilate de ADN, la nivelul promotorului genei *p15*, prezintă potențial diagnostic în calitate de marker molecular-epigenetic al leucemiei acute mielomonoblastice, mieloblastice, promielocitare, nediferențiate și eritroblastice, dar cu condiția investigării ulterioare a minim 100 de pacienți.

Concluzii:

1. Moleculele nemetilate de ADN, la nivelul promotorului genei *p15*, prezintă potențial de marker molecular-epigenetic al leucemiei acute monoblastice.

2. Datele obținute în acest studiu sunt preliminare privind ponderea grupelor de pacienți cu diferite

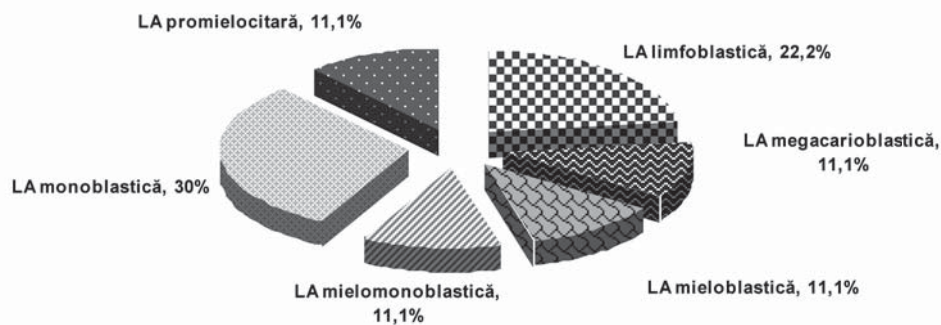


Figura 2. Ponderea grupurilor de pacienți pe subtipuri de leucemie acută în lotul de profil UU.

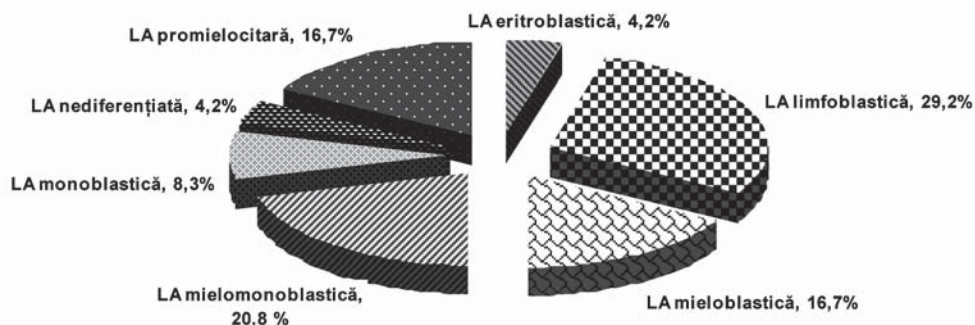


Figura 3. Ponderea grupurilor de pacienți pe subtipuri de leucemie acută în lotul de profil UM.

subtipuri de leucemii acute în lotul specific de profil metilic ADN, iar completarea lotului cu un număr mai mare de subiecți investigați ar oferi posibilitatea validării statistice a lor.

Bibliografie

1. Wong I., *Methylation profiling of human cancers in blood: molecular monitoring and prognostication (Review)*. International Journal of Oncology, 2001; 19: 1319-1324.
2. Ewen M., Sluss H., Sherr C., Matsushime H., Kato J., Livingston D., *Functional interactions of the retinoblastoma protein with mammalian D-type cyclins*. 1993; Cell 73: 487-497.
3. Hangaishi A., *Inactivation of multiple tumor-suppressor genes involved in negative regulation of the cell cycle, MTS1/p16INK4A/CDKN2, MTS2/p15INK4B, p53, and Rb genes in primary lymphoid malignancies*. Blood, 1996; 87: 4949-4958.
4. Gronbaek K., Nedergaard T., Andersen M. et al., *Concurrent disruption of cell cycle associated genes in mantle cell lymphoma: a genotypic and phenotypic study of cyclin D1, p16, p15, p53 and pRb*. Leukemia, 1998; 12: 1266-1271.
5. Wong I., Ng M., Huang, D., Lee J., *Aberrant p15 promoter methylation in adult and childhood acute leukemias of nearly all the morphologic subtypes: potential prognostic implications*. Blood, 2000; 95: 1942-1949.
6. Costello J., Fruhwald M., Smiraglia D., Rush L., Robertson G. et al., *Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns*. Nat. Genet., 2000; 24: 132-138.
7. Popescu V., Corcimar I., Butovscaia C., Zuieva A., Buruiană S., Simionică E., *Prevalențele unor profiluri metilice ale promotorului genei p15 la persoane sănătoase și printre pacienții cu leucemii acute*. Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. 2009; 3, p. 236-243.
8. Herman J., *Methylation-specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996; 93: 9821-9826.
9. Protocol QIAGEN (02/2003) – DNA Blood Mini Kit (50).
10. Protocol QIAGEN (04/2006) – EpiTect Bisulfite Kit (48).
11. Sepulveda A., Jones D., Ogino S. et al., *CpG Methylation Analysis-Current Status of Clinical Assays and Potential Applications in Molecular Diagnostics*. Journal of Molecular Diagnostics. 2009; 11(4):266-278.
12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (Codul de identificare a secvențelor NC_000009.11).

Rezumat

În cadrul studiului dat au fost obținute date preliminare privind ponderea grupurilor de pacienți cu diferite subtipuri de leucemii acute în lotul specific de profil metilic ADN.

Am conchis că moleculele nemetilate de ADN, la nivelul promotorului genei *p15*, prezintă potențial de marker molecular-epigenetic al leucemiei acute monoblastice la

om. Pentru prelucrarea statistică a datelor a fost utilizat testul „U-Fisher”, iar valoarea $p \leq 0,1$ a fost interpretată ca tendință statistică a diferențelor dintre grupurile comparate.

Summary

In this study we have obtained preliminary results on the frequencies of various subtypes of acute leukemia with their specific DNA methylation profile.

We concluded that unmethylated DNA molecules within *p15* gene promoter have potential as molecular-epigenetic marker for acute monoblastic leukemia in human. Statistics were performed with „U-Fisher” test and $p \leq 0,1$ was considered as tendency for differences between compared groups.

Резюме

В данной статье мы представляем предварительные результаты частот разных форм острой лейкемии и профили метилирования ДНК при них.

Мы вывели, что неметилированные молекулы ДНК в промоторе гена *p15* представляют потенциал в качестве молекулярно-эпигенетического маркера при монобластной лейкемии у человека. Для статистической обработки данных мы использовали „U-Fisher” тест и $p \leq 0,1$ был принят как показатель тенденции различий между сравниваемыми группами.

Această lucrare a fost realizată cu susținerea financiară a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei, proiecte înregistrate cu nr. 87.IND din 09.01.2007; 220.IND din 19.01.2009 în Registrul de Stat.

EXPRESIA FACTORULUI DE CREȘTERE A ENDOTELIULUI VASCULAR (VEGF) ȘI A RECEPTORULUI LUI (VEGFR2) ÎN PROCESUL PROGRESIEI NEOPLAZIEI DE CERVIX UTERIN

Lilian Șaptefrați, dr. hab. în medicină, conf. univ., **Vitalie Mazuru**, asist. univ.;
Lucian Rudico, asist. univ.;
Valeriu David, dr. în medicină, conf. univ.,
Tatiana Globa, asist. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În anul 1863, Virchow R. [12] observă intraoperator și semnaleză în lucrarea sa “Die Krankhaften Geschwulste” vascularizarea abundentă și hiperemia vaselor peri- și intratumorale. Faptul a fost explicat drept o simplă dilatare vasculară în jurul tumorii, care se datora metaboliților eliberați de celulele necroti-

ce neoplazice. Ulterior a fost relatată prima corelație dintre vasodilatație și creșterea densității vasculare în tumori [6] și s-a demonstrat că vasele peritumorale provin din vasele vecine, și nu din tumoră [1].

În 1971, Folkman J. emite ipoteza angiogenezei tumorale, conform căreia creșterea exponențială și metastazarea tumorală sunt strâns legate de asigurarea suportului vascular tumoral [7]. Printr-o serie de experimente elegante (majoritatea confirmate pe material uman), autorul a demonstrat caracterul angiogen-dependent al proliferării și diseminării tumorilor maligne [4].

În anul 1989, Ferrara N. și Henzel W.J. [3] comunică despre purificarea acestui mitogen specific pentru celulele endoteliale, care a fost numit VEGF (factor de creștere vascular endotelial). Ulterior au fost identificate cinci gene care codifică VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D și VEGF-E. A fost demonstrat experimental că din această familie cel puțin doi factori – VEGF-C și VEGF-D – au abilitatea de a induce limfangiogeneza. Efectul VEGF se produce prin legarea de receptori specifici: VEGFR-1, VEGFR-2 și VEGFR-3. VEGFR-1 leagă VEGF-A și VEGF-B; VEGFR-2 leagă VEGF-A, VEGF-C și VEGF-D; iar VEGFR-3 leagă doar VEGF-C și VEGF-D. Există puternice dovezi experimentale [10] că cei doi liganzi ai VEGFR-3, VEGF-C și VEGF-D au acțiune limfangiogenică, VEGF-A și VEGF-B – respectiv, acțiune angiogenică, unde receptorul VEGFR2 este critic pentru angiogeneza vaselor sangvine și permeabilitatea vasculară.

Astfel, scopul lucrării a fost VEGF și VEGFR-2 în cervixul uterin, în funcție de sporirea severității neoplaziei acestuia.

Materiale și metode

Specimenele și procesarea primară. În studiul prezent au fost prelevate și incluse biopsiile țintite din leziuni evidente macroscopic și piesele de conizație. Biopsiile au fost prelucrate după tehnica histologică uzuală, fixate în formalină și incluzionate în parafină.

Din fiecare bloc au fost efectuate secțiuni în serii cu grosimea de 3 μ m. Secțiunile inițiale au fost colorate cu metoda hematoxilină-eozină pentru diagnosticul patologic și stabilirea gradului de diferențiere al tumorii. Leziunile au fost clasificate după cum urmează: CIN1 (cervical intraepithelial neoplasia 1) (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), carcinom microinvaziv (n=10) și carcinom invaziv (n=49). Cazurile-control (n=5) au fost reprezentate de speci-menele normale, rezultate în urma procedurii de conizație.

Imunohistochimie. Pentru evidențierea factorului endotelial de proliferare vasculară (VEGF), am recurs la colorația secțiunilor cu anticorpul primar monoclo-

nal concentrat anti-VEGF, clona VG1, „DakoCytomation” (Danemarca), din care am realizat diluții 1:25 în diluent „Dako Autostainer/Autostainer Plus”. Antigenul a fost demascat prin încălzirea la microunde timp de 20 min., folosind un tampon citrat pH9. Sistemul de lucru compatibil a fost cel de tip LSAB.

Pentru evidențierea receptorului R2 pentru VEGF (VEGF-R2), am recurs la colorația secțiunilor cu anticorpul primar policlonal concentrat anti-VEGF-R2, „Santa Cruz Biotechnology”, Inc. (SUA), din care am realizat diluții 1:200 în diluent corespunzător. Demascarea antigenului a fost efectuată prin încălzirea la microunde timp de 20 min., folosind un tampon citrat pH6. Sistemul de lucru compatibil a fost cel de tip ABC.

Metode de cuantificare. Metoda hot-spot este cea mai utilizată metodă manuală de cuantificare a structurilor histologice. La microscopul optic ariile de cuantificare se aleg la o mărire $\times 200$, ceea ce corespunde suprafeței de 0,74 mm². Metoda constă în alegerea a trei zone cu densitatea cea mai mare a structurilor histologice (de exemplu, mastocite, vase sangvine, vase limfatice etc.), numărarea structurilor din interiorul acestora fiind urmată de calcularea mediei aritmetice.

Interpretarea și scorul VEGF. Interpretarea reacției pozitive la VEGF s-a realizat pe baza intensității reacției și a procentului de celule pozitive (Raica M. și col., 2008) [8]. Criteriile scorului pentru VEGF sunt arătate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Scorul VEGF			
<i>Scorul</i>	<i>Imunomarcajul</i>	<i>Celule tumorale pozitive (%)</i>	<i>Intensitatea</i>
0	-	<1%	-
1	+	1-25%	Slabă
2	++	26-50%	Moderată
3	+++	>50%	Pronunțată

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului statistic “SPSS13.0”, utilizând criteriile Chi pătrat și Student, unde $p < 0.05$ era considerat semnificativ.

Rezultate

Specificitatea imunocolorării anti-VEGF. Produsul final al reacției imunohistochimice a fost exprimat la nivelul citoplasmei cu patern granular și distribuție omogenă. Epiteliul normal al cervixului uterin nu a exprimat VEGF.

Expresia VEGF în leziunile precursoare. În majoritatea absolută a cazurilor cu CIN1 celulele epitelului

stratificat scuamos nu au exprimat VEGF, excepție fiind 5 cazuri. În CIN2 am constatat reacția pozitivă în epiteliul cervixului la VEGF în 7 din 11 cazuri, patternul expresiei fiind difuz sau eterogen. În toate cazurile de CIN3 studiate a fost stabilită expresia VEGF de către epiteliul displazic al cervixului uterin, mai frecvent de o manieră eterogenă, în majoritatea cazurilor a fost stabilită supraexpresia de VEGF în acest epiteliu.

Expresia VEGF în carcinoamele microinvazive și invazive. În carcinoamele microinvazive reacția pozitivă la VEGF în celulele tumorale, cu distribuție difuză și aspect granular, a fost prezentă în toate cazurile studiate, iar în carcinoamele invazive reacția pozitivă în aceste celule a fost observată în 85,7% cazuri studiate. Intensitatea reacției varia în limite destul de largi de la un caz la altul, precum și în diferite arii ale aceleiași leziuni. În 4 cazuri din 10 de carcinom microinvaziv și în 34 cazuri din 49 de carcinom invaziv (69,4%) VEGF a fost exprimat și de celule stromale. Am observat, de asemenea, că în 4 din 7 cazuri de carcinom scuamocelular invaziv cu celule tumorale negative la VEGF, celulele stromale exprimau, totuși, acest mitogen. În aria de invazie a tumorii, intensitatea reacției pentru VEGF în celulele tumorale era mai mare, decât în celulele din ariile tumorale centrale.

În studiul efectuat, interpretarea reacției pozitive s-a realizat pe baza intensității reacției și a procentajului de celule pozitive. Expresia VEGF în carcinoamele cervicale a urmărit modul de distribuție intratumorală și la periferia acesteia, precum și în zonele de displazie cervicală asociate leziunilor tumorale. Datele obținute, conform scorului de apreciere a VEGF, sunt oglindite în *tabelul 2*.

Specificitatea imunocolorării anti-VEGFR2. Produsul final al reacției imunohistochimice a fost exprimat la nivelul citoplasmei cu pattern granular și distribuție omogenă. În cazurile-control epiteliul normal al cervixului uterin, precum și endoteliul vaselor sangvine din stroma subepitelială nu au exprimat VEGFR2.

Expresia VEGFR2 în leziunile precursoare. În cazurile cu CIN1, celulele epiteliului stratificat scuamos, precum și celulele endoteliale ale vaselor sangvine din stroma conjunctivă nu au exprimat VEGFR2. În CIN 2 am constatat o reacție pozitivă în epiteliul cervixului la VEGFR2 în 5 din 11 cazuri. În toate cazurile de CIN3 studiate a fost stabilită expresia VEGFR2 de către epiteliul displazic al cervixului uterin, mai frecvent de o manieră eterogenă. Scorul expresiei reacției varia în limite largi de la 1 la 3. În toate cazurile a fost stabilită expresia și/sau supraexpresia de VEGFR2 în celulele endoteliale din vasele sangvine situate în stroma subepitelială la interfața cu epiteliul displazic.

Expresia VEGFR2 în carcinoamele microinvazive și franc invazive. În carcinoamele microinvazive reacția pozitivă la VEGFR2 în celulele tumorale, cu distribuție difuză și aspect granular, a fost prezentă în toate cazurile studiate, iar în carcinoamele invazive reacția pozitivă în aceste celule a fost constatată în 45 din 49 cazuri studiate (91,8%). Intensitatea reacției varia în limite largi de la un caz la altul, de la scorul 1 până la scorul 3. Endoteliul vaselor sangvine din toate cazurile de carcinoame scuamocelulare microinvazive și invazive a fost pozitiv și intens pozitiv la VEGFR2. Marea majoritate a vaselor sangvine cu endoteliu activat (VEGFR2 pozitive) a fost reprezentată de vasele peritumorale. În doar 5 cazuri de carcinoame scuamocelulare invazive am identificat vase intratumorale VEGFR2 pozitive. În aria de invazie, scorul reacției pentru VEGFR2 în celulele tumorale atinge valorile 2-3, acesta fiind mai mare decât în celulele din ariile tumorale centrale. În zona respectivă, endoteliul exprima intens VEGFR2 nu numai în vasele sangvine mici, ci și în cele cu lumen larg. Chiar și celulele stromei conjunctive din zona ariei de invazie a tumorii exprimau VEGFR2 destul de intens. Scorul VEGFR2, stabilit de noi, este arătat în *tabelul 3*.

Tabelul 2

Scorul VEGF în cazul progresiei neoplaziei de col uterin

Diagnosticul histologic	Scorul							
	0		1		2		3	
	Epiteliu	Stromă	Epiteliu	Stromă	Epiteliu	Stromă	Epiteliu	Stromă
Cazuri-control (normă), n=5	5	5	0	0	0	0	0	0
CIN1, n=17	12	17	5	0	0	0	0	0
CIN2, n=11	4	11	5	0	2	0	0	0
CIN3, n=7	0	6	0	1	2	0	5	0
Carcinom microinvaziv, n=10	0	4	0	5	4	1	6	0
Carcinom invaziv, n=49	7	12	8	16	10	12	24	9

Tabelul 3

Scorul VEGFR2 în cazul progresiei neoplaziei de col uterin

Diagnosticul histologic	Scorul							
	0		1		2		3	
	Epiteliu	Endoteliu	Epiteliu	Endoteliu	Epiteliu	Endoteliu	Epiteliu	Endoteliu
Cazuri-control (normă), n=5	5	5	0	0	0	0	0	0
CIN1, n=17	17	17	0	0	0	0	0	0
CIN2, n=11	8	3	3	4	2	2	0	2
CIN3, n=7	0	0	2	0	4	2	1	5
Carcinom micro-invaziv, n=10	0	0	0	0	4	2	6	8
Carcinom invaziv, n=49	4	0	10	0	27	26	18	23

Discuții

Fenotipul angiogenic al tumorilor maligne este conferit de abilitatea celulelor proliferative de a secreta factori de creștere pentru celula endotelială. Observațiile noastre confirmă datele publicate până în prezent [11], care arată că principala sursă de VEGF sunt celulele tumorale.

Conform datelor noastre, VEGF nu s-a exprimat în speciemenle normale de col uterin. Markerul a fost identificat într-un număr redus de cazuri de CIN1, dar am constatat sporirea expresiei VEGF pe măsura progresiei neoplaziei de col uterin. Datele noastre atestă câștigarea fenotipului angiogenic al neoplaziei de col uterin la stadiile de CIN2-3, adică mult mai devreme decât apariția carcinomului propriu-zis. Expresia imunohistochimică a VEGF nu a fost restricționată doar la celulele epiteliale, ci și în celulele stromale, care în cazurile cu carcinoame invazive exprimau VEGF într-o proporție de peste 60%. Spre deosebire de tumorile epiteliale cu alte localizări, în care se atestă că doar aproximativ 10% dintre celulele tumorale produc VEGF, noi am observat reacție pozitivă de diferezită intensitate în marea lor majoritate. Totodată, am observat sporirea expresiei VEGF în celulele neoplazice din ariile de invazie a tumorii. Acest fapt indică că angiogeneza este stimulată mai activ la periferia tumorii. Reiesind din datele obținute, constatăm că angiogeneza tumorală în carcinoamele de col uterin este VEGF dependentă, în 85,7% din cazuri celulele neoplazice fiind pozitive pentru acest marker.

În opinia noastră, angiogeneza tumorală activă și secreția VEGF de către celulele tumorale și stromale fac din cancerul de col uterin o țintă aproape „ideală” pentru terapia antiangiogenică. Acest aspect se referă la inhibarea atât a angiogenezei, cât și a limfangiogenezei. De altfel, primele investigații în acest sens sunt destul de încurajatoare [9]. În studiul nostru, carcinoamele scuamocelulare au fost pozitive și intens pozitive la VEGF (scor 2-3) în peste 69% cazuri, as-

pect care ar putea fi utilizat în aplicarea terapiei antiangiogenice cu avastin după realizarea unor studii mai extinse în acest domeniu. În eventualele strategii terapeutice anti-VEGF va trebui, însă, de ținut cont și de rezervele fiziologice importante de VEGF seric (sanguin). Aceste rezerve în organism sunt mobilizate la activarea (agregarea) trombocitelor [7]. Prezintă interes faptul că nivelul VEGF seric corelează cu progresia tumorală, prin urmare, se propune identificarea VEGF seric drept marker al progresiei tumorale [7]. Expresia VEGF în CSFI corelează cu progresia locală a neoplaziei, dar și cu metastazarea tumorală [2]. În baza rezultatelor obținute, putem afirma că identificarea imunohistochimică a VEGF fiind relativ simplă din punct de vedere tehnic și reproductibilă, este obligatorie pentru caracterizarea fenotipului angiogenic al cancerului de col uterin.

În studiul nostru, VEGFR2 nu s-a exprimat în cervixul uterin normal și în cazurile cu CIN1. Pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin, în leziunile preneoplazice moderate și severe (CIN2-3), VEGFR2 s-a exprimat atât în celulele neoplazice, cât și în celulele endoteliale. După cum am stabilit, în cazurile cu microcarcinoame și carcinoame, VEGFR2 s-a exprimat în celulele tumorale în 91,8% cazuri. Activarea receptorilor pentru VEGF în celulele tumorale determină modificări fenotipice ale acestora, care includ o creștere a capacității de migrare și invazie. Conform datelor obținute de noi, în 100% cazuri de microcarcinoame și carcinoame scuamocelulare franc invazive endoteliul vaselor intra- și peritumorale exprima VEGFR2 într-o manieră îndubitabilă (scor 2-3). Altfel spus, în cancerul de col uterin endoteliul vaselor din stroma tumorală este activat.

Conform datelor lui Greenberg J.I. și col. (2008), tumorile care exprimă intens VEGF în consecință creează vase imature, tortuoase [5]. Acest aspect este datorat lipsei în peretele vasului de neoformație a pericitelor. Din contra, tumorile maligne ce nu exprimă

VEGF au vase sangvine de tip matur. Este interesant faptul că terapia anti-VEGF rezultă cu maturizarea vaselor prin acoperirea lor cu pericite [13]. Mai mult, în tumorile VEGF+ se supraexprimă markerii VEGFR2 și PDGF-R β , pe când în tumorile VEGF- acestea nu se exprimă [5]. Datele menționate creează perspective promițătoare în vederea tratamentului antiangiogenic în neoplazia de col uterin, celulele tumorale ale căreia, după cum am stabilit, exprimă intens atât VEGF, cât și VEGFR2.

Concluzii

1. Factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) este supraexprimat de epiteliul neoplazic în CIN3 și carcinoamele scuamocelulare microinvazive. În cazurile cu carcinoame scuamocelulare invazive expresia VEGF de către celulele tumorale variază în limite largi: de la supraexpresie până la lipsa completă a expresiei.

2. Densitatea patului de vase microcirculator corelează cu expresia VEGF, prin urmare, angiogeneza este stimulată de factorii solubili eliminați de celulele stromale și neoplazice, mai ales în ariile de invazie a tumorii.

3. Expresia VEGFR2 (receptor pentru VEGF A) de către celulele endoteliale crește pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin, atingând valori maxime în carcinoamele scuamocelulare de col uterin. În aceste leziuni VEGFR2 este exprimat (cu intensitate diferită) și de celulele tumorale.

4. Pentru caracterizarea fenotipului angiogenic al carcinomului scuamocelular franc invaziv este indicată identificarea imunohistochimică a VEGF.

Bibliografie

1. Algire G.H. et al., *Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants.* J. Natl. Cancer Inst., 1945; nr. 6: p. 73-85.
2. Cheng W.F. et al., *Vascular endothelial growth factor in cervical carcinoma.* Obstet. Gynecol., 1999; 93, 1(5 Pt 1): 761-765.
3. Ferrara N., Henzel W.J., *Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells.* Growth Factors, 1990; 4, (1): 53-59.
4. Folkman J., *Tumor angiogenesis: therapeutic implications.* N. Engl. J. Med., 1971; 285, (21): 1182-1186.
5. Greenberg J.I. et al., *A role for VEGF as a negative regulator of pericyte function and vessel maturation.* Nature, 2008; 456, (7223): 809-813.
6. Ide A.G., Baker N.H., Warren S.L., *Vascularization of the Brown-Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber.* Am. J. Roentgenol., 1939; 42: 891-899.

7. Longatto-Filho A. et al., *Lymphatic vessel density and epithelial D2-40 immunoreactivity in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix.* Gynecol. Oncol., 2007; 107: 45-51.

8. Raica M. et al., *Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in intestinal type gastric carcinoma.* Rom. J. Morphol. Embryol., 2008; 49, (1), 37-42.

9. Rein D.T. et al., *Evaluation of tissue-specific promoters in carcinomas of the cervix uteri.* J. Gene. Med., 2004; 6 (11):1281-1289.

10. Roberts W.G., Palade G.E., *Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated.* Cancer Res., 1997; 57(4): 765-772.

11. Soufla G. et al., *VEGF, FGF2, TGF β 1 and TGF- β RI mRNA expression levels correlate with the malignant transformation of the uterine cervix.* Cancer Lett., 2005; 221, (1):105-108.

12. Virchow R., *Die krankhaften geschwulste.* August Hirschald, Berlin, 1863; 3: 306-325.

13. Willett C.G. et al., *Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer.* Nat. Med., 2004; 10(2):145-147.

Rezumat

În studiul prezent a fost cercetat materialul tisular al biopsiilor țintite din cervixul uterin și speciemenle colectate prin conizație de la pacientele cu leziuni detectate macroscopic. Leziunile au fost divizate în CIN I (n=17), CIN II (n=11), CIN III (n=7), carcinom microinvaziv (n=10), carcinom invaziv (n=49) și cazuri-control (n=5). Secțiunile au fost colorate imunohistochimic pentru VEGF și VEGF-R2. Datele noastre demonstrează că expresia VEGF de către celulele epiteliului stratificat scuamos este tot mai pronunțată pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin, adică și în cazul proliferării epiteliiale noninvazive în CIN. Expresia VEGF de către celulele stromale este proprie microcarcinoamelor și mai ales carcinoamelor de col uterin. Expresia VEGFR2 de către celulele endoteliale crește pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin, atingând valori maxime în carcinoamele scuamocelulare de col uterin. În aceste leziuni VEGFR2 este exprimat (cu intensitate diferită) și de celulele tumorale.

Summary

In this study were included targeted biopsies of the uterine cervix and specimens taken from cold knife conisation in patients with macroscopically detectable lesions. Lesions were stratified as follows: CIN1 (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), microinvasive carcinoma (n=10) and invasive carcinoma (n=49). Normal uterine cervix, taken from conisation specimens, were used as control (n=5). We applied a immunostain method for VEGF and VEGFR2 identification. Our results show that intensity

of VEGF expression by the stratified squamous epithelium depends on the stage uterine neoplasia progression. Its expression by the stromal cells is highly specific for both microinvasive and invasive carcinoma stages. VEGFR2 expression by the endothelial cells is also dependent on the severity of cervical lesions, being the highest in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. In this stage, VEGFR2 expression (with different intensities) is expressed by cancer cells.

Резюме

В настоящей работе был изучен материал прицельных биопсий и конизаций шейки матки у пациенток с патологическими участками эпителия органа, выявленных макроскопически. Поражения были классифицированы следующим образом: CIN1 (n=17), CIN2 (n=11), CIN3 (n=7), микроинвазивная карцинома (n=10) и инвазивная карцинома (n=49). В качестве контроля (n=5) были изучены конизации шейки матки с неизменной (нормальной) гистологической картиной. Было проведено иммуногистохимическое исследование с идентификацией VEGF и VEGFR-2. Наши данные доказывают, что экспрессия VEGF в клетках многослойного плоского неороговевающего эпителия возрастает по мере нарастания степени неоплазии шейки матки. По мере прогрессии неоплазии возрастает и экспрессия VEGFR2 в клетках сосудистого эндотелия, с максимальными значениями в случаях с плоскоклеточными карциномами. В этих случаях наблюдалась экспрессия VEGFR2 (с различной интенсивностью) и в опухолевых клетках.

ANALIZA MORFOMETRICĂ A POPULAȚIEI MASTOCITELOR DÎN PROSTATA UMANĂ

Tatiana Globa, asist. univ., *Vitalie Mazuru*,
asist. univ., *Lilian Şaptefraţi*, dr. hab.,
Elina Pelin, dr. în medicină., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemiţanu”

Introducere

Mastocitele, la fel ca și bazofilele, au fost descrise pentru prima dată cu mai bine de o sută de ani în urmă ca celule granulare care prezintă metacromazie la coloranții bazici. Prima descriere a mastocitului datează din 1863 și a fost realizată de către Friederich von Recklinghausen [12]. Acesta a observat o celulă cu refringență particulară în mezenterul necolorat de broască, în mezenterul de iepure, dar și în alte țesuturi provenind de la diferite animale.

Paul Ehrlich, studiind acțiunea coloranților tia-zidici asupra țesuturilor, semnalează metacromazia, proprietate histochemică prin care se identifică și astăzi o mare parte din populația mastocitară. Astfel Ehrlich, în 1878, descrie pentru prima dată morfologia microscopică a mastocitului, precum și principalele proprietăți tinctoriale ale acestuia [7].

Mastocitele prezintă pe suprafață receptori cum ar fi integrinele, care mediază interrelația lor cu alte celule, dar și cu matricea extracelulară. Filogenetic, mastocitele sunt prezente la toate animalele care au sistem circulator, fiind absente în țesuturile nevascularizate. Este o celulă cu durată lungă de viață și cu un marcat potențial secretor. Mastocitele au aspecte morfologice, histochemice și funcționale diferite, atât de la o specie la alta, cât și în cadrul aceleiași specii, ceea ce demonstrează heterogenitatea sistemului mastocitar.

Mastocitele sunt prezente în majoritatea țesuturilor, însă numărul lor depinde de organul în care sunt studiate, de vârstă, dar și de o serie de condiții patologice. Fiind o celulă fixă a țesutului conjunctiv, a fost identificată cu ajutorul unor metode specifice în țesutul conjunctiv perivascular, periglandular, în submucoasa organelor cavitare. Au mai fost observate în interstițiul muscular de la nivelul tubului digestiv, căi respiratorii, glanda mamară, uter, vezică urinară, dar și în țesutul adipos printre adipocite. În piele, mastocitele se găsesc în număr mare în derm, în imediata vecinătate a membranei bazale, în jurul foliculilor piloși și al glandelor sudoripare. Un număr mare de mastocite a fost evidențiat și în exudatele pleurale și peritoneale, ceea ce permite izolarea lor pentru efectuarea unor studii în vitro. Un număr mic de mastocite a fost descris în splină, testicol și ganglionii spinali. Doar câteva organe din organismul uman nu conțin mastocite în condiții normale: ficat, glandele suprarenale și hipofiză [3;5].

În prostată se observă o densitate mastocitară crescută, în special, în perioada pubertară și o scădere a numărului acestora odată cu înaintarea în vârstă [11]. Există încă numeroase controverse, nu numai asupra biologiei mastocitelor în condiții normale, cât mai ales privind comportamentul lor în neoplazii. Mastocitele au fost semnalate în număr mare în stroma tumorală și chiar printre celulele tumorale, dar semnificația lor în aceste condiții este încă incertă [1]. Deși secretă un mare număr de mediatori biologici, nu toate aceste substanțe sunt prezente în toate mastocitele. În lucrarea prezentă ne-am propus investigarea particularităților microscopice, analiza morfome-

trică complexă a populației mastocitelor din prostata umană, în condiții normale, cu extinderea ulterioară a studiului asupra comportamentului lor în patologia benignă și cea malignă a prostatei.

Material și metode

Studiul a inclus un număr de 22 de prostate colectate prin autopsiere de la bărbați decedați de cel mult 24 de ore, în urma accidentelor și morții subite, cu vârsta cuprinsă între 20 și 57 de ani, și care nu prezentau modificări morfologice caracteristice afecțiunilor prostatice. Materialul prelevat a fost fixat în formalină tamponată 10%, ulterior fiind incluzionate în parafină după metoda standard. Secțiuni de 8-10 microni au fost montate pe lame silanate. Diagnosticul histopatologic s-a stabilit pe preparate colorate cu hematoxilină eozină.

Populația de mastocite a fost pusă în evidență prin colorarea cu albastru de toluidină. După deparafinare, coloidare și hidratare, secțiunile se montau pentru 5 minute în soluție de 0,2% albastru de toluidină în tampon Walpole cu pH 4,2 (soluție 1,2% acid acetic, soluție 2,7% acetat de sodiu trihidratat). După clătire rapidă cu soluție tampon acetat, se aplică soluția de molibdat de amoniu 5% timp de 5 minute. Rezultatul colorației metacromatice utilizate este colorarea granulelor mastocitelor în violet sau roșu-violet.

Densitatea mastocitelor a fost cuantificată în conformitate cu metoda „hot spot”. Analiza morfometrică a populației mastocitare a fost efectuată după metoda propusă de Lidner și coaut. (1980) [12]. În fiecare secțiune obținută și prelucrată cu albastru de toluidină au fost studiate 100 mastocite. Primul pas al analizei morfometrice complexe a fost alcătuirea citogramelor, ținându-se cont de gradul de metacromazie și cantitatea de granule în fiecare mastocit. Parametrii indicați în mod direct depind de conținutul heparinei. Analiza citogramelor a permis calcularea indicelui de saturație a mastocitelor cu heparină. Aceasta a reieșit din raportul dintre suma tuturor celulelor întunecate și suma tuturor celulelor clare.

Pentru colorația imunohistochimică, secțiunile de 5 μm au fost deparafinate în benzen și rehidratate, folosind băi succesive de etanol cu concentrații descrescătoare (100%, 95%, 80%, 70%), urmate de spălarea cu apă distilată. Demascarea antigenului a necesitat imersia lamelor într-o soluție de EDTA la pH 9 și încălzirea la microunde timp de 15 minute în trei cicluri succesive. După răcirea la temperatura camerei în soluția de demascare, am aplicat blocarea peroxidazei endogene cu soluție de apă oxigenată 3% în apă dis-

tilată timp de 5 minute. Incubarea cu anticorpii primar s-a realizat timp de 30 de minute la temperatura camerei. Am utilizat anticorpii monoclonal anti-triptază, clona A1. Sistemul de lucru compatibil a fost cel de tip LSAB+, iar cromogenul aplicat 3,3'-diaminobenzidina dihidroclorid, vizualizat printr-o reacție de culoare brună.

Rezultate și discuții

La colorația imunohistochimică cu anticorpi anti-triptază am identificat mastocite cu formă variată, unele fiind mici, rotunde, altele ovoidale și fusiforme, prezentând una sau mai multe prelungiri citoplasmice de grosimi diferite și un număr variabil de granule, dând celulei un aspect stelat. Nucleul este unic, localizat central, de formă rotundă sau ovoidală, uneori fiind mascat de granulele citoplasmice. Mastocitele sunt distribuite în țesutul conjunctiv lax în spațiile perivascularare, precum și în vecinătatea glandelor, unde au fost observate izolat sau în grupuri mici.

Prin analiza morfometrică complexă (metoda Lidner și coaut. 1980) a fost studiată populația mastocitelor din trei zone topografice ale prostatei: periuretrală, pericapsulară și periglandulară (centrală). Pentru elaborarea citogramelor, mastocitele au fost divizate în patru grupe: mastocite extrem de întunecate (granulele ascund în totalitate nucleul) – tip I, mastocite întunecate (se vizualizează unele fragmente de nucleu) – tip II, mastocite clare (se vizualizează nucleul bine conturat pe fondul unui număr redus de granule) – tip III, mastocite extrem de clare (prezența granulației specifice mastocitare unice) – tip IV [12].

Analiza citogramelor a evidențiat faptul că mastocitele de tipurile I și IV, indiferent de vârstă, se întâlnesc mai rar decât cele de tipurile II și III. În toate regiunile topografice studiate (stroma fibromusculară, regiunea periuretrală, pericapsulară), indiferent de lotul de vârstă examinat, s-a constatat o predominare netă a mastocitelor întunecate (tipurile I și II) față de cele clare (tipurile III și IV). În regiunea periglandulară, la vârsta tânără (20 -35 ani) s-a înregistrat o tendință de egalare a numărului mastocitelor clare cu cel al celulelor întunecate.

În baza citogramelor a fost calculat indicele heparinic, ce reprezintă raportul sumei tuturor mastocitelor întunecate (tip. I și II) la suma tuturor mastocitelor clare (tip. III și IV). Analiza morfometrică a evidențiat un indice heparinic scăzut la persoanele de vârstă tânără, determinat de degranularea mai intensă a populației de mastocite (degranularea intensă se soldează

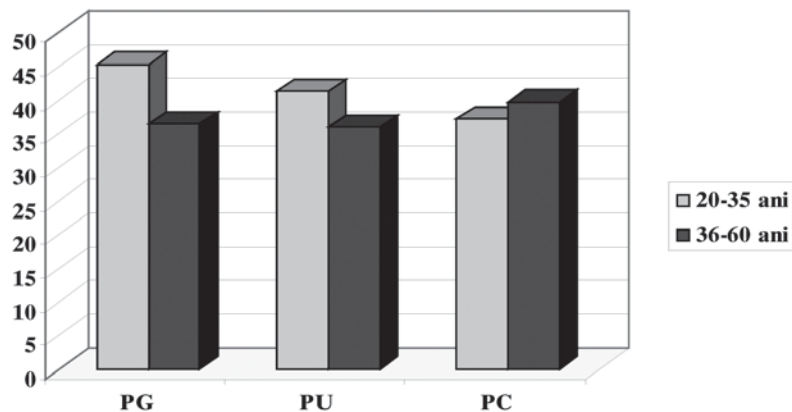


Diagrama 1. Indicele de degranulare a populației mastocitare din prostata umană.

cu eliberarea de heparină). Este bine cunoscut faptul că heparina își îndeplinește funcția nemijlocit în țesutul conjunctiv, participând la menținerea coloidității substanței fundamentale, astfel influențând homeostazia locală. Serov V.V., și coaut. (1981) au observat implicarea heparinei în micșorarea metabolismului la celulele adiacente prin modificarea potențialului plasmalemelor, ceea ce duce la inhibiția creșterii celulare și la blocarea procesului de fagocitoză [2; 13]. Schwartz L.B. (1987) a remarcat acțiunea stabilizatoare a heparinei asupra activității triptazei mastocitare umane, care în mod contrar s-ar distruge rapid în matricea extracelulară. În opinia autorului, acest fapt este elementul-cheie în dezvoltarea proceselor inflamatorii. Astfel, mastocitele nu sunt doar celulele efectoare ale inflamației, dar și reglatorii inflamației [10].

În același context a fost stabilit și indicele de degranulare (ponderea mastocitelor degranulate), și frecvența relativă a degranulării slabe, moderate și pronunțate, numărându-se în fiecare arie histologică câte 100 de celule. Rezultatele obținute în urma studiului efectuat arată că cea mai intensă activitate de degranulare o manifestă mastocitele din regiunea periglandulară – lotul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20 și 35 de ani. Menționăm că fenomenul dat se manifestă pe fundalul micșorării numerice a populației mastocitare din această regiune. Probabil că degranularea mastocitelor are un efect stimulator asupra

glandelor prostatei, care în această perioadă a vieții au o secreție mai intensă. Cei mai scăzuți indici de degranulare s-au înregistrat la mastocitele din regiunea periuretrală și periglandulară a prostatei în lotul persoanelor cu limita de vârstă 36-60 de ani.

Degranularea poate fi observată atât în microscopia optică, cât și în cea electronică și au fost descrise mai multe tipuri morfologice în funcție de stimulul care o determină. Studiind ultrastructural mastocitele aflate în degranulare, se evidențiază 4 tipuri morfologice ce corespund unei anumite concentrații de mediator eliberați: *exocitoza secvențială* apare prin fuziunea membranei perigranulare cu plasmalema. Matricea granulară rămâne în spațiul extracelular, unde se dezintegrează sau este fagocitată de macrofage. Acest tip este caracteristic degranulării lente, observate mai ales în spațiile perivasculare. Intracitoplasmatic membranele perigranulare pot fuziona formând saci granulari care se deschid în afara celulei prin canale membranare [7].

Modificările granulare periferice sunt puse pe seama fosfolipidelor care participă la metabolismul acidului arahidonic, producând leucotriene și alte eicosanoide în cursul procesului de degranulare. Canalele membranare pot fi marcate cu nitrat de argint sau hemoglobină, identificarea lor permițând aprecierea stadiului funcțional al mastocitului. În timpul degranulării după acest model, organele intracitoplas-

Raportul procentual al tipurilor de mastocite din regiunile topografice ale prostatei umane

Localizarea (zonele topografice studiate)	Limitele de vârstă							
	20–35 de ani				36–60 de ani			
	Tipuri de mastocite (%)				Tipuri de mastocite (%)			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Z. periglandulară	17,3	32,7	38,3	11,6	24,5	37	31,7	6,8
Z. periuretrală	14	39,7	32,3	14	19,5	31	35,5	14
Z. pericapsulară	15,3	41	32,6	11	18,8	37,7	36,5	7

matice nespecifice nu suferă modificări morfologice notabile și sunt capabile să-și reia funcția de sinteză. Granulele eliberate din mastocit pierd heparina și nu mai dau metacromazie la albastru de toluidină [4]; *eliberarea de fragmente citoplasmatică cu granule* care prezintă dublă membrană ce pot fi observate la distanță de celulă rezistând la acțiunea fluidului interstițial. Fragmentele citoplasmatică sau doar granulele pot fi fagocitate de macrofage; *eliberarea de mediator prin difuziune* determină aspectul rarefiat al granulelor periferice. Difuziunea se realizează prin pori foarte mici, realizați de membranele perigranulare și plasmalemă. Astfel se eliberează cantități foarte mici de mediator; *mastocitoclasia* este degranularea explozivă cu pierderea a peste 90% din granule; caracterizează reacția anafilactică și este urmată de citoliză. Fenomenul poate fi indus de cantități mici de antigen, mai ales pe mastocitele sensibilizate în prealabil. Procesul se desfășoară cu viteză mare și se soldează de obicei cu moartea celulei, sistemul membranal fiind în imposibilitate de a regenera organitele intracitoplasmatică [9].

Datele obținute relevă următoarele: populația mastocitelor reacționează la modificările tisulare, ceea ce reprezintă un factor important și obligatoriu în menținerea homeostaziei organului. Astfel, acestea devin celule active în modelarea micromediului, nu numai prin sinteză și secreție, ci și prin cooperarea cu celulele adiacente.

Concluzii

Mastocitele din prostata umană reprezintă o populație celulară care posedă particularități fenotipice, ce se modifică în funcție de aria topografică a organului, localizându-se predominant în spațiile perivasculare ale stromei fibromusculare. Analiza morfometrică a populației mastocitelor a stabilit în toate regiunile topografice ale prostatei, indiferent de vârstă, predominarea netă a mastocitelor întunecate (tip. I și II) față de cele clare (tip. III și IV). Rezultatele obținute în urma studiului efectuat arată că cea mai intensă activitate de degranulare manifestă mastocitele din regiunea periglandulară – lotul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20 și 35 de ani. Menționăm că fenomenul dat se manifestă pe fundalul micșorării numerice a populației mastocitare din această regiune.

Bibliografie

1. Arcadi A.J., *Metachromasia in the human prostate: a histochemical difference between benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma*. J Urol, 1988, 139:315-317.
2. Azizkhan RG, et al., *Mast cell heparin stimula-*

tes migration of capillary endothelial cells in vitro. J Exp Med, 1980; 152: 931-44.

3. Bloom W, Fawcett D., *A textbook of histology*. Saunders Comp, Philadelphia, 1984-1986.

4. Boyce J.A., *Mast cells and eicosanoid mediators: a system of reciprocal paracrine and autocrine regulation*. Immunological Reviews, 2007, Vol. 217: 168-185.

5. Diculescu I., Onicescu D., Rîmniceanu C., *Histologie*. Eddid și ped, București, 1970.

6. Ehrlich P., *Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung*. I. Teil: Die chemische Auffassung der Färbung. II. Teil: Die Anilinfarben in chemischer, technologischer und histologischer Beziehung. PhD Thesis, University of Leipzig, 1878.

7. Fischer M, et al., *Mast cell CD 30 ligand is upregulated in cutaneous inflammation and mediates degranulation-independent chemokine secretion*. J Clin Invest 2006, 116:2748-2756.

8. Recklinghausen F., *Ueber Eiter- und Bindegewebskörperchen*. Virchows Arch Path Anat 186, 28:157-197.

9. Schmauder-Chock E.A, Chock P.S., *New membrane assembly in Ig E receptor-mediated exocytosis*. Histochem J, 1990, 22:215-226.

10. Schwartz L.B., *Mast cells and basophils*. Clin. Allergy Immunol. 2002; 16:3 - 42.

11. Yue S. C., Pearse F. L., *Isolation and properties of mast cells from rat prostate*. Inflamm. Res., 1999 Apr, 48 suppl 1, S 23-4.

12. Лиднер Д.П., Поберий И.А., Розкин М.Я., Ефимов В.С., *Морфометрический анализ популяции тучных клеток*. Арх. Патол., 1980, 42-6, 60-64.

13. Серов В. В., Шехтер А. Б., *Соединительная ткань. Функциональная морфология и общая патология*. 1981.

Rezumat

Mastocitele sunt prezente în majoritatea țesuturilor, însă numărul lor depinde de organul în care sunt studiate, de vârstă și de o multitudine de factori atât în normă, cât și în patologie. În cadrul lucrării prezente au fost studiate particularitățile microscopice, a fost efectuată analiza morfometrică complexă a populației mastocitelor din prostata umană, în condiții normale. Rezultatele studiului au evidențiat o heterogenitate fenotipică a mastocitelor în prostata umană. Analiza morfometrică arată că cea mai intensă activitate de degranulare o manifestă mastocitele din regiunea periglandulară – lotul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20 și 35 de ani. Menționăm că fenomenul dat se manifestă pe fundalul micșorării numerice a populației mastocitare din această regiune.

Summary

Mast cells are present in most tissues, but their number depends on the organ within which there are studied, age, and a variety of factors both in norm and in pathology. The present work studies microscopic features, complex

morphometric analysis of the mast cell population from human prostate, in normal conditions. The study results showed a phenotypic heterogeneity of mast cells in human prostate. Morphometric analysis shows that the most intense activity of mast cells degranulation is characteristic for those from periglandular region - group of people aged 20-35 years. Note that this phenomenon occurs with the decreasing of mast cells population number in this region.

Резюме

Тучные клетки присутствуют в большинстве тканей, но их количество зависит от изучаемого органа, возраста и множества факторов, как в норме, так и в патологии. В данной работе изучались микроскопические особенности, морфометрический анализ популяции тучных клеток предстательной железы человека в норме. Результаты исследования показали фенотипическую гетерогенность тучных клеток предстательной железы человека. Морфометрический анализ выявил, что наиболее интенсивная дегрануляция характерна для тучных клеток из зон вокруг желез предстательной железы – в группе людей с возрастом от 20 до 35 лет. Отмечаем, что это явление происходит на фоне снижения количества тучных клеток в данной зоне.

ROLUL FACTORULUI DE CREȘTERE DERIVAT DIN TROMBOCITE (PDGF) ÎN CANCEROGENEZA CERVIXULUI UTERIN DE ORIGINE SCUAMOCELULARĂ

Vitalie Mazuru, asist. univ., *Oxana Mazuru*,
medic rezident, *Valeriu David*, dr. în medicină,
conf. univ., *Tatiana Globa*, asist. univ.,
Lilian Șaptefrățî, dr. hab. în medicină, conf.
univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Cancerul de cervix uterin ocupă locul al 2-lea printre cele mai frecvente maladii maligne la femei, după cancerul de glandă mamară, anual în lume fiind depistate peste 500 000 de cazuri noi. Această incidență ridicată, la scară globală, este în mare măsură determinată de carențele grave în diagnosticul timpuriu al leziunilor cervicouterine precursore în țările cu venit mic și mediu. În țările dezvoltate, unde sunt implementate pe larg metodele de screening bazate pe PAP test, și mai nou – pe determinarea ADN-ului HPV, incidența în populație a acestei maladii a scăzut substanțial pe parcursul ultimelor decenii. Reieșind din aceste considerente, o importanță crucială o are

studierea în detaliu a tuturor evenimentelor patologice ce se desfășoară pe parcursul progresării leziunilor precursore și determinarea rolului lor predictiv, cu scopul de a preîntâmpina apariția cancerului.

Este bine cunoscut faptul că procesul de dezvoltare a cancerului este unul complex, ce implică diferite verigi patogenetice, în cadrul cărora are loc activarea unor procese cu rol patogen și inhibarea altora cu rol protector [7]. Formarea vaselor noi este indispensabilă dezvoltării unei neoformațiuni [3], celulele tumorale fiind, prin factorii de creștere sintetizați, „arhitecturii” acestei angiogeneze tumoral-dependente. Mai mult ca atât, tumoarea determină dezvoltarea nu doar a vaselor sangvine necesare creșterii, supraviețuirii, dezvoltării și extinderii proprii și a celor limfatice, prin intermediul cărora se răspândește la distanță.

Angiogeneza și limfangiogeneza sunt procese complexe, etapizate, reglate de o serie de factori moleculari ca VEGF, FGF-2 și mai nou – PDGF. Cel mai bine studiat, până la moment, este rolul factorilor de creștere din familia VEGF și al receptorilor săi complementari – VEGFR. Pe parcursul ultimului deceniu, au crescut exponențial datele despre implicarea PDGF în acest proces, ba mai mult, a fost demonstrat rolul lor în limfangiogenază [2]. La mijlocul anilor ‘70 ai secolului trecut s-a determinat că factorul de creștere major din ser (Serum Major Growth Factor) derivă din trombocite [6,10,12]. În 1979 a fost purificat de către Heldin, care i-a dat și numele actual [5]. Rolul PDGF în oncogeneză a fost pentru prima dată demonstrat pe baza faptului că *v-sis* oncogenele codifică o proteină PDGF-B asemănătoare. Această proteină, prin mecanism autocrin, este capabilă să inducă transformarea malignă a celulelor din cultură [1]. În model experimental de glioblastom, a fost demonstrat că PDGF intensifică expresia de VEGF de către celulele endoteliale și recrutarea pericitelor [4]. De asemenea, în model experimental de fibrosarcom murin a fost demonstrat efectul prolimfangiogen al acestui factor de creștere [2].

Deoarece incidența cancerului de col uterin este în scădere în țările dezvoltate, rolul PDGF în dezvoltarea neoplaziei cu această localizare este practic nestudiată. Reieșind din cele expuse mai sus, autorii și-au propus să identifice particularitățile de expresie a PDGF, evaluarea în dinamică a acestei expresii, precum și determinarea potențialelor corelații dintre expresia de PDGF și densitatea vaselor sangvine și limfatice.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe materialul tisular recoltat din colul uterin prin biopsii țintite din leziunile ma-

croscopic decelabile, piese de conizație și material postoperator, speciamele fiind colectate de la 80 de paciente cu vârsta cuprinsă între 18 și 76 de ani. La colorarea cu hematoxilin-eozină, au fost obținute următoarele grupuri de leziuni: CIN1 – 8; CIN2 – 6; CIN3 – 24; carcinom microinvaziv – 16; carcinom invaziv – 26. Grupul de control a constituit 12 cazuri fără modificări patologice la nivelul epitelului scuamos stratificat.

Pentru a studia interrelațiile PDGF cu densitatea vasculară și cea limfatică, pe secțiuni seriate, a fost expresia anti-VEGF-C, anti-CD31 și anti-VEGFR-3, respectiv. Procedura imunohistochimică a fost realizată în conformitate cu tehnica LSAB+, utilizând sistemul de lucru Avidin-Biotină.

Cuantificarea structurilor de interes s-a făcut prin metoda hot-spot [1]. Metoda constă în alegerea a trei zone cu densitatea cea mai mare a structurilor histologice (vase sangvine, vase limfatice, celule stromale sau tumorale), numărarea structurilor din interiorul acestora fiind urmată de calcularea mediei aritmetice.

Scorificarea reacției s-a realizat pe baza intensității expresiei anticorpului și a procentului de celule pozitive [8].

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul softurilor "SPSS13.0" și „Microsoft Excel 2002”, și a inclus testul χ^2 și testul Student, valoarea $p < 0.05$ fiind considerată statistic semnificativă.

Rezultate

Anti-PDGF în leziunile precursorale ale cervixului uterin

În neoplazia intraepitelială ușoară, particularitățile de expresie ale markerului au fost similare cu cele din cervixul normal. Expresia markerului a fost preponderent limitată la nivelul celulelor neoplazice. Masa epitelială a fost negativă pentru anti-PDGF în 25% cazuri (n=2), IE 1+ a fost obținută în 62,5% cazuri (n=5), IE2+ în 12,5% cazuri (n=1), IE 3+ nu a fost obținută în nici un caz. În stromă, expresia markerului a fost atestată la nivelele vaselor sangvine și celulelor stromale. Localizarea acestor structuri, precum și morfologia lor au fost practic identice cu cele din cervixul normal.

În neoplazia intraepitelială de grad mediu, expresia markerului în tumoare a fost absentă în 16,66% cazuri (n=1). În alte 16,67%, expresia a avut o intensitate ușoară (IE 1+), iar intensitatea intermediară a fost consemnată în 66,66% cazuri (n=4). La fel ca și în CIN1, IE 3+ nu a fost obținut în nici un caz. Patternul de expresie al PDGF a fost unul citoplasmatic-difuz, semnalul cromogen fiind răspândit în limitele

straturilor supuse neoplaziei – primele $\frac{2}{3}$ din grosimea epitelului pluristratificat pavimentos necornificat. Spre deosebire de CIN1, în CIN2 numărul structurilor vasculare și al celulelor stromale PDGF+, localizate în stroma superficială, a fost mai mare.

În neoplazia intraepitelială severă, s-a păstrat vectorul ascendent al numărului de cazuri cu expresie pozitivă a PDGF în tumoare. IE 1+ a fost atestată în 20,84% cazuri (n=5), IE 2+ în 37,5% cazuri (n=9), iar IE 3+ a fost obținut în 25% din speciamele studiate cu acest tip de leziune (n=6). În 12,5% din cazuri (n=3) expresia markerului în tumoare nu a fost obținută. În acest stadiu, semnalul cromogen pentru anti-PDGF a cuprins toate straturile epitelului. ca și în leziunile precedente, în toate cazurile compartimentul bazal al epitelului a prezentat o expresie mai intensă a markerului în comparație cu straturile sale superioare.

Numărul celulelor stromale care exprimau PDGF a fost incomparabil mai mare decât în leziunile precedente. Expresia markerului în aceste celule a fost localizată la nivelul citoplasmei. Ca și în cazul imunocolorării cu anti-VEGF-C, intensitatea expresiei PDGF în celulele stromale a fost mai mare în comparație cu expresia markerului de către celulele neoplazic modificate.

În acest stadiu nu a fost observată nici o corelație între IE PDGF de către tumoare, densitatea VL D2-40+ și densitatea vaselor sangvine CD31+. În schimb, am determinat o corelație statistic semnificativă între expresia tumorală a PDGF și densitatea vasculară generală VEGFR-3 pozitivă ($p=0,022$).

Anti-PDGF în carcinomul microinvaziv. La nivelul acestui stadiu, expresia markerului în masa tumorală a fost absentă în 6,25% cazuri (n=1). IE 1+ a fost obținută în 31,25% cazuri (n=5), IE2+ în 43,75% cazuri (n=7) și IE 3+ în 18,75% (n=3), respectiv. Expresia markerului a fost una neuniformă, dar care a cuprins în marea majoritate a cazurilor întreaga masă a tumorii. Ca și în leziunile premergătoare carcinomului microinvaziv, expresia PDGF a fost mai intensă în zona bazală a masei epiteliale, în cazul de față – în aria de microinvazie. Patternul de expresie al markerului a fost citoplasmatic-granular. Menționăm că în interiorul plajei tumorale, semnalul cromogen avea o răspândire înalt concentrată. Adică celulele cu morfologie tumorală aveau intensitatea de expresie 1-2, în timp ce acele celule care prezentau un semnal cromogen intens aveau o morfologie distinctă față de celulele tumorii, ceea ce denotă că ele au infiltrat masa tumorală, venind din stromă.

Structurile vasculare peritumorale, pozitive la an-

ti-PDGF, așa cum și era de așteptat, au avut o morfologie dependentă de distanța amplasării lor față de tumoare: cele localizate la distanță și cele din imediata vecinătate cu tumoarea. Primele erau de calibru mare, perfuzabile, iar cele din urmă fiind mici, sinuoase, colabate sau chiar lipsite de lumen. În acest stadiu, structuri vasculare imunopozitive au fost depistate și în zona intratumorală. Toate aceste vase erau foarte mici, cu un lumen abia deslușit. Am depistat vase sangvine negative pentru anti-PDGF.

La compararea IE tumorale a PDGF cu densitatea vasculară limfatică, cu densitatea vaselor sangvine CD31+, cu densitatea vasculară generală VEGFR-3 pozitivă și cu expresia tumorală a VEGF-C nu a fost obținută nici o corelație.

Anti-PDGF în carcinomul invaziv. În acest stadiu tumoarea nu a exprimat PDGF în 3,84% cazuri (n=1). Distribuția specimenelor pozitive, după intensitatea expresiei, a fost după cum urmează: IE 1+ – 23,07% (n=6); IE 2+ 42,31% (n=11) și IE 3+ 30,77% (n=8). În marea majoritate a cazurilor, expresia a fost eterogen-difuză. Tendința de intensificare a expresiei s-a păstrat și în acest stadiu. Numărul celulelor stromale PDGF+ a continuat să crească, fiind în stadiul dat cele mai numeroase. Am observat că există o asociere direct proporțională între IE tumorale a PDGF și densitatea celulelor din stromă, pozitive la acest marker.

La o intensitate slabă a expresiei de către tumoare, populația celulelor sus-numite era una scundă, și invers, în cazul IE 3+, această populație era evident mai mare. Multe dintre aceste celule erau fusiforme, amintind morfologia fibrocitelor.

Discuții

Expresia anti-PDGF a fost restricționată, conform rezultatelor obținute de noi, la nivelul a 3 structuri distincte: masă epitelială, celule stromale și vase sangvine. A fost demonstrat că PDGF determină progresia tumorală prin cel puțin 3 mecanisme: **a)** - stimularea autocrină a celulelor neoplazice; **b)** - stimularea formării de novo a structurilor vasculare; **c)** - controlul presiunii lichidului interstițial în zona tumorii [9]. În studiul dat, expresia anti-PDGF la nivelul masei epiteliale a cunoscut o creștere de tip liniar. Acest fapt demonstrează implicarea markerului dat în trecerea celulelor epiteliale de la un fenotip benign spre unul malign prin activarea autocrină a acestora. Acest fenomen poate fi lesne observat în rezultatele prezentate pe baza stadiilor de CIN, în care expresia PDGF a fost prezentă în limitele epitelului neoplazic, zona de prezență a sa în epiteliu crescând de la un stadiu la altul, ajungând în CIN3 să ocupe toată grosimea epitelială. În cazul stromei, celule anti-PDGF pozitive au fost prezente atât în normă, cât și în toate stadiile evolutive ale neoplaziei cervico-uterine. Densitatea

acestor celule a fost strâns dependentă de gradul leziunii cervicale. Noi explicăm acest rezultat prin faptul că, odată cu evoluția leziunii cervicale, crește numărul de vase sangvine nou-formate, care urmează a fi supuse maturizării prin racolarea de celule intramurale (în primul rând, pericite și celule adventițiale). Drept urmare, în stromă crește numărul acestor celule – viitoare pericite. Întrebarea este: De unde vin aceste celule? Sunt celule precursorare circulante sau au origine locală?

Luând drept punct de reper rezultatele prezentate de Șaptefrați L., conform cărora pe măsura progresiei neoplaziei cervicale are loc o transdiferențiere masivă a fibroblastelor în miofibroblaste, și cum anti-PDGF are afinitate pentru toate structurile ce posedă actina mușchiului neted, rezultă că celulele date au origine locală. În același timp, alte surse decât cea locală nu pot fi neglijate. Arealul de acțiune a celulelor PDGF+ nu se limitează doar la aria stromei. Luând în considerație tipul de distribuție (deseori focal sub formă de cuiburi) și morfologia celulelor date din masa tumorală (diferită de cea a majorității celulelor canceroase), considerăm că elementele celulare respective migrează activ din stromă în tumoarea propriu-zisă, determinând astfel în mare parte IE tumorale a acestui marker.

În ceea ce privește structurile vasculare, expresia PDGF a fost prezentă doar în cazul vaselor sangvine, la nivelul pericitelor. Odată cu progresia leziunii cervicale, numărul de vase sangvine, PDGF negative, a crescut, fenomen absolut normal, deoarece și densitatea vasculară sangvină creștea. Prin urmare, numărul acestor vase era determinat de structurile vasculare sangvine tinere de neoformație, care încă nu au pericite în peretele lor. Dacă în cazul vaselor sangvine totul a fost clar, cu o expresie a markerului în zonele așteptate, spre exterior de endoteliu, altfel au stat lucrurile în cazul VL. Această concluzie este susținută de datele mai multor autori care au investigat implicarea axului PDGF/PDGF-R în LAG, în nici una din aceste lucrări expresia PDGF la nivelul VL nefiind menționată. Corelația statistic semnificativă între IE tumorale a PDGF și densitatea vasculară generală VEGFR-3 pozitivă vorbește despre rolul acestui factor de creștere LAG.

Concluzii:

1. Intensitatea expresiei PDGF de către masa tumorală este strâns asociată cu gradul de severitate a leziunii și depinde în mare măsură de celulele stromale infiltrate în masa tumorală.
2. Expresia intensă a PDGF, pe parcursul întregii progresii a neoplaziei de către celulele stromei, indică asupra faptului că elementele peritumorale și cele intratumorale derivate din stromă reprezintă o sursă importantă de secreție a PDGF.
3. Anti-PDGF nu marchează VL limfatice, dar

în pofida acestui fapt nu poate fi utilizat la determinarea densității limfovaskulare (prin metoda cuantificării structurilor vasculare negative), deoarece nu marchează toate vasele sangvine.

4. Corelația statistic semnificativă dintre expresia tumorală a PDGF și densitatea vasculară generală VEGFR-3, pozitivă la stadiul de CIN3, ne vorbește despre implicarea factorului de creștere derivat din trombocite nu numai în angiogeneză, ci și în limfangiogeneză.

Bibliografie

1. Betscholtz C., *Biology of platelet-derived growth factors in development*. Birth. Defects Res., 2003; 69: 272-285.
2. Cao R., Bjorndahl M.A., Religa P., Clasper S., Garvin S., Galter D., Meister B., Ikomi F., Tritsaris K., Dissing S., Ohhashi T., Jackson D.G., Cao Y., *PDGF-BB induces intratumoral lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis*. Cancer Cell., 2004; 6, 333-345.
3. Folkman J., *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N. Engl. J. Med., 1971; 285(21): 1182-1186.
4. Guo P., Hu B., Gu W., Xu L., Wang D., Huang H.J.S., Cavenee W.K., Cheng S-Y., *Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment*. Am. J. Pathol., 2003; 162: 1083-1093.
5. Heldin C.H., Westermark B., Wasteson A. A., *Platelet-derived growth factor: purification and partial characterization*. Nat. Acad. Sci. USA 1979; 76: 3722-3726.
6. Kohler N., Lipton A., *Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity*. Exp. Cell. Res., 1974; 87: 297-301.
7. Owens D.M. and Watt F.M., *Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumors*. Nat. Rev. Cancer., 2003; 3: 444-451.
8. Raica M. et al., *Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in intestinal type gastric carcinoma*. Rom. J. Morphol. Embryol., 2008; 49 (1), 37-42.
9. Raica M., Cimpean A.M., *Platelet-derived growth factor (PDGF) / PDGF receptors (PDGFR) axis as target for antitumor antiangiogenic therapy*. Pharmaceuticals, 2009; 1:12.
10. Ross R., Glomset J., Kariya B., Harker L., *A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1974, 71: 1207-1210.
11. Van der Auwera I., Cao Y., Tille J.C., Pepper M.S., Jackson D.G., Fox S.B., Harris A.L., Dirix L.Y., Vermeulen P.B., *First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours*. Br. J. Cancer, 2006; 95(12):1611-1625.
12. Westermark B., Wasteson A., *A platelet factor stimulating human normal glial cells*. Exp. Cell. Res., 1976; 98: 170-174.
- 13.

Rezumat

În pofida succeselor obținute în domeniul prevenției, prin depistarea timpurie a leziunilor precursorare sau a tumorii în stadii incipiente, cancerul de col uterin rămâne una dintre cele mai răspândite tumori maligne în rândurile populației feminine, la scară globală. PDGF este un factor de creștere cu implicații majore în dezvoltarea celulelor tumorale, vaselor sangvine și limfatice, rolul căruia, în această neoplazie malignă, practic nu este studiat. Cercetarea a fost efectuată pe material biptic, colectat de la paciente cu leziuni cervicale macroscopic decelabile, reprezentând CIN1 – 8; CIN2 – 6; CIN3 – 24; carcinom microinvasiv – 16; carcinom invaziv – 26. Investigația imunohistochimică s-a făcut prin tehnica LSAB+, sistemul de lucru "Avidin-Biotin". Au fost utilizați anticorpi primari anti-PDGF, VEGF-C, VEGFR-3, D2-40, CD31. A fost obținută o creștere liniară a intensității expresiei PDGF de către masa tumorală, odată cu avansarea intensității leziunii. Numărul celulelor din stromă, pozitive la PDGF, de asemenea a crescut pe măsura progresiei neoplaziei. În stadiul de CIN3 a fost obținută o corelație statistic semnificativă între intensitatea expresiei PDGF și densitatea vasculară generală, determinată prin VEGFR-3.

Summary

Although the huge achievements obtained in the field of prevention, by early detection of precursor lesions or even of cancer, but in its early stage of development, uterine cervix cancer still remains one of the most common malignant tumor among female population worldwide. PDGF is a growth factor, produced by a variety of cells, with basic contribution in development of cancer cells, blood and lymphatic vessels. However, its implication in uterine cervix carcinogenesis is almost unknown. This research was performed on biopsy material taken from patients with macroscopically detectable cervical lesions. Entire material has been grouped as follows: CIN1 – 8; CIN2 – 6; CIN3 – 24; microinvasive carcinoma – 16; invasive carcinoma – 26. IHC investigation has been done according to LSAB+ technique, using Avidin-Biotin working system. We obtained a linear increasing of PDGF intensity of expression by the tumor mass and of stromal PDGF+ cells number during cervical neoplasia progression. In CIN3, we obtained a statistically significant correlation between PDGF intensity of expression and general vascular density (both blood and lymphatic), assessed with anti-VEGFR-3.

Резюме

Рак шейки матки по-прежнему остается одной из самых частых форм злокачественных новообразований среди женского населения во всем мире, вопреки большим успехам, достигнутым в области своевременной диагностики данной неоплазии. PDGF – фактор роста, продуцируемый многими видами клеток, имеющий большое влияние на развитие опухоли, ангиогенеза и лимфангиогенеза. Тем не менее, его роль в канцерогенезе рака шейки матки почти не изучен. Данное исследование было проведено на биопсическом материале, полученном от женщин с шейчными поражениями различной степени тяжести: CIN1 – 8; CIN2 – 6; CIN3 –

24; микроинвазивный рак – 16; инвазивный рак – 26 случаев соответственно. Иммуногистохимический анализ был сделан в соответствии с техникой LSAB+, используя рабочую систему Авидин-Биотин. Мы получили линейный рост интенсивности экспрессии PDGF клетками опухолевой массы и стромы по мере прогрессии цервикального поражения. На стадии CIN3, была получена статистически значимая корреляция между интенсивностью экспрессии PDGF и сосудистой плотностью, определенной с помощью anti-VEGFR-3.

EVALUAREA CITOLOGICĂ A ADENOCARCINOMULUI DEPISTAT ÎN FROTIURILE CERVICO-VAGINALE

*Diana Osadci*¹, dr. în medicină, *Tudor Rotaru*², dr. în medicină, conf. univ., *Nicolae Ghidirim*², dr. hab. în medicină, prof. univ., *Mariana Vârlan*², medic-rezident, IMSP Institutul Oncologic¹, USMF „Nicolae Testemițanu”²

Introducere

Dacă în profilaxia și diagnosticul timpuriu al cancerului de col uterin s-au făcut progrese remarcabile în ultimele decenii, acestea se datoresc indiscutabil examenului citologic al secreției vaginale. Avantajele mari ale acestui examen sunt:

- posibilitatea de a recolta secreția vaginală de către orice medic, fie medic-ginecolog, medic de familie sau chiar de către personalul medical cu studii medii la orice nivel al rețelei medicale;
- simplitatea recoltării, rapiditatea cu care se pot comunica rezultatele și costul redus al unui astfel de examen;
- indicele sporit de acuratețe pentru cancerul de col uterin acesta depășind 90%.

În literatura universală de specialitate meritul de a fi implementat citodiagnosticul cervico-vaginal i se atribuie, în mod exclusiv, autorului american de origine greacă Papanicolaou (1883-1962), metoda fiind denumită Pap-Test.

Datele istorice arată că adevărații pionieri ai acestei metode au fost, de fapt, medicii români Constantin Daniel și Aurel Babeș, ale căror merite încep să fie recunoscute abia în ultimii ani, atribuindu-li-se paternitatea metodei. Papanicolaou, printre altele, a recunoscut întâietatea medicilor români, a perfectat metoda și a difuzat-o printre ginecologi și anatomopatologi, aceasta ajungând să fie cea mai de rutină examinare în oncoginecologia modernă.

Citodiagnosticul se definește prin concluziile rezultate din examinarea elementelor celulare dintr-un

frotiu obținut prin etalarea secreției cervico-vaginale.

Examenul citologic al frotiului cervico-vaginal are următoarele caracteristici:

- a) contribuie la depistarea leziunilor precancerose și a carcinomului de col uterin în fazele timpurii la femeile aparent sănătoase;
- b) are rol de confirmare a prezenței carcinomului în cazul cancerului vizibil la examenul clinic;
- c) este util atât pentru diagnosticul infecțiilor, cât și al tulburărilor funcționale endocrine.

Concomitent cu aceste obiective bine definite, ocazional, în frotiul cervical pot fi depistate elemente celulare atipice, parvenite din leziuni de altă origine decât colul uterin, de exemplu: endometru, ovar, intestin etc. Scopul studiului este axat pe evidențierea unor particularități de diagnostic ca atare a neoformațiilor în cadrul diagnosticului cervico-vaginal.

Material și metode

Examinând frotiurile cervico-vaginale cu scop de diagnostic și profilactic, colectate în laboratorul citologic al IMSP Institutul Oncologic în decursul anului 2011, au fost selectate 21 de paciente cu diagnosticul de adenocarcinom. Frotiurile citologice au fost colorate după metoda Romanovski-Giemsa. În urma examenului complex clinico-instrumental al acestui grup de paciente, au fost constatate următoarele patologii:

- adenocarcinom al endocervixului – 7 paciente,
- adenocarcinom ovarian – 6 bolnave,
- adenocarcinom de endometru – 5 persoane,
- recidivă de adenocarcinom intestinal – 2 paciente.

Rezultate și discuții

Ținem să evidențiem unele particularități de diagnostic diferențial al adenocarcinomului cu punct de pornire din alte organe decât colul uterin, depistat în frotiul cervico-vaginal.

Adenocarcinomul ovarian. La 5 din cele 6 paciente frotiul a fost colectat în procesul de diagnostic complex al pacientelor cu diagnosticul clinic de carcinom ovarian avansat stadiile III și IV – una dintre paciente s-a adresat cu metroragie în menopauză.

Adenocarcinomul ovarian papilar avansat poate disemina la distanță prin exfolierea celulelor tumorale și pasajul acestora de-a lungul lumenului trompelor uterine, cavității uterului și canalului cervical [2,6]. Conracțiunile musculare și mișcarea cililor celulelor epiteliale ale trompelor uterine contribuie la deplasarea celulelor tumorale spre cavitatea uterului.

Reicel, încă în anul 1888, a fost printre primii care a afirmat că celulele tumorale viabile exfoliate de la tumoarea ovariană primară pot traversa oviductul, cointeresând secundar endometrul [1]. Metastazarea

carcinomului ovarian în trompele uterine și în endometru este frecventă. Celulele exfoliate pot fi depistate ocazional în frotiurile cervicale [3]. După unele date, carcinomul ovarian poate fi depistat în frotiurile cervico-vaginale de la 2% până la 12,5% cazuri [5,7,8].

Citogramele în cazul adenocarcinomului ovarian papilar sunt bogate în celule atipice dispuse separat, în grupuri și în complexe. Printre acestea prevalează structurile papilare cu un polimorfism accentuat. În interiorul complexelor celulare se suprapun spre periferie, ordonându-se și aranjându-se într-un singur rând, paralel se întâlnesc complexe de tip glandular și structuri solide. Sunt multe celule polinucleate, nucleeele celulelor tumorale sunt diverse după dimensiuni și formă, cu cromatina macrogranulară. Este de remarcat prezența calcosferitelor.

Citoplasma celulelor intens bazofilă, de întindere inegală, deseori cu numeroase vacuole, de multe ori lipsește sau este parțial distrusă. Celulele tumorale apar morfologic străine în raport cu celulele specifice ale frotiului (celulele epiteliale scuamoase și complexe de celule endocervicale fără semne de atipie).

Astfel, constatarea în frotiul cervico-vaginal a structurilor de adenocarcinom, cu prezența particularităților enumerate, presupune un eventual proces neoplazic cu origine în ovar.

Adenocarcinomul de endocervix. Adenocarcinomul colului uterin provine dintr-o hiperplazie atipică a celulelor de rezervă, capabile de diferențiere pluripotentă [6]. În trecut adenocarcinoamele reprezentau 5% din toate cancerurile colului. Implementarea screeningului citologic cervico-vaginal a contribuit la scăderea incidenței cancerurilor scuamocelulare, astfel adenocarcinoamele au devenit mai frecvente, incidența lor depășind 20% [9].

În frotiul citologic celulele de formă cilindrică sunt dispuse izolat, în grupuri mici, placarde trabeculare, plane, papilare. În cazul adenocarcinomului bine diferențiat, sunt numeroase structurile ”în fagure de miere”. Nucleeele sunt mari, alungite, este pronunțată anizocarioza, cromatina este dispusă în granule mari. Sunt prezenți numeroși macronucleoli. Paralel cu celulele cilindrice, sunt celule ovale și alungite. Mitozele sunt numeroase.

Adenocarcinomul de endometru. Celulele descuamate de la tumora endometrială traversează o distanță considerabilă până a ajunge în vagin [6]. Astfel, celulele suferă schimbări degenerative. Diagnosticarea citologică a adenocarcinomului endometrial în frotiurile cervico-vaginale este dificilă, mai ales atunci când e vorba de adenocarcinomul precoce sau când frotiul conține doar câteva celule atipice. În cazurile avansate se pot detașa microfragmente de țesut

tumoral, care pot fi atribuite adenocarcinomului endometrial.

În adenocarcinomul endometrial celulele sunt de dimensiuni variate, dar în general sunt mici. Ele pot apărea izolate sau în aglomerație, citoplasma celulelor este ușor bazofilă și uneori vacuolizată. Sunt celule cu semne de degenerare. Nucleeele sunt de dimensiuni mari în comparație cu suprafața citoplasmei, este caracteristică prezența nucleolilor.

Celulele carcinomului endometrial se deosebesc cu greu de celulele endometrului hiperplazic și de cele cu hiperplazie atipică, de celulele endocervicale și de histiocite, fapt ce trebuie luat în considerație în diagnosticul citologic diferențial.

Adenocarcinomul metastatic. Ocazional, în frotiurile cervico-vaginale pot fi depistate celule tumorale detașate de la metastazele cu localizare în tractul genital intern [6].

Au fost examinate 2 cazuri de recidivă a adenocarcinomului intestinal, depistate în frotiul cervico-vaginal. Ambele paciente au fost supuse unui tratament complex pentru adenocarcinom de intestin. Recidivele s-au instituit peste un an și, respectiv, peste 6 ani de la intervenția radicală.

În frotiuri, pe fond de celule ale epiteliului scuamos și endocervical fără semne de atipie, s-au depistat atât celule izolate, cât și complexe de celule dispuse radial.

Celulele sunt alungite, cu nucleee ovale-alungite. În interiorul complexului celulele se suprapun, spre periferie se aranjează radial. Nucleeele se amplasează excentric, citoplasma se colorează bazofil, conturul se distinge cu greu. Structura citoplasmei neomogenă este ușor vacuolizată.

Celulele solitare sunt cilindrice și prismatice, se remarcă prezența nucleolilor. În secțiunea verticală a complexelor celulare acestea se aranjează sub formă de ”cartuș”.

Concluzii

Citodiagnosticul cervico-vaginal este cea mai utilă metodă de diagnosticare timpurie și de prevenire a carcinomului de col uterin. Totodată, ocazional, în frotiul cervical pot fi depistate elemente celulare atipice, parvenite din leziuni cu altă origine decât colul uterin – endometru, ovar, intestin etc.

Deoarece metoda citologică nu înlocuiește etalonul diagnosticării în oncologie – diagnosticul histologic –, ci doar îl nuanțează și îl completează, fiecare citodiagnostic suspect tumoral sau malign trebuie confirmat prin examinare histologică.

Bibliografie

1. Anastasiadis P., Romanidis K., Polichronidis A., Koutlaki N., Tamiolakis D., Simopoulos K., *The contribu-*

tion of rapid intraoperative cytology to the improvement of ovarian cancer staging. *J. Gynecol. Oncol.*, 2002; 86(3): 244-249.

2. Auersperg N., Ota T., Mitchell G., *Early events in ovarian epithelial carcinogenesis: progress and problems in experimental approaches.* *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2002; 12: 691-703.

3. Capo-Chichi C., Smith E., Yang D., Roland I., Vanderveer L., Cohen C., Godwin A., Xu X., *Dynamic alteration of the extracellular environment of ovarian surface epithelial cells in premalignant transformation, tumorigenicity, and metastasis.* *Cancer* 2002 Oct 15, 95(8): 1802-1815.

4. Cheng L., Wolf N., Rose P., Rodrigues M., Abdul-Karim F., *Peritoneal washing cytology of ovarian tumors of low malignant potential: correlation with surface ovarian involvement and peritoneal implants.* *Acta Cytologica*, 1998, Sep.-Oct., 42(5): 1091-1094.

5. Dubeau L., *The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes?* *Gynecol. Oncol.*, 1999; 72: 434-442.

6. Fidler I., *Host and tumour factors in cancer metastasis.* *European Journal of Clinical Investigation*, 1990; 20: 481-486.

7. Gudima A. *Cancerul ovarian*, Chişinău, 2000: 7-28.

8. Mesia A., Tarafder D., Shanerman A., Colen J., *Peritoneal cytology in ovarian papillary serous carcinoma.* *Acta cytol.*, 1999;(45): 605-609.

9. Мари Э., Пол А., *Секреты гематологии и онкологии.* Москва: БИНОМ, 1997.

Rezumat

Citodiagnosticul se defineşte prin examinarea elementelor celulare dintr-un frotiu obţinut prin etalarea secreţiei cervico-vaginale. Citodiagnosticul înregistrează progrese remarcabile în ultimele decenii, în profilaxia şi diagnosticul precoce al cancerului de col uterin. În frotiul cervical pot fi depistate elemente celulare atipice, parvenite din leziuni de altă origine decât colul uterin, de exemplu: endometru, ovar, intestin etc. Au fost examinate cazuri de recidivă a adenocarcinomului intestinal, depistate în frotiul cervico-vaginal. Scopul studiului este axat pe evidenţierea unor particularităţi de diagnostic al neoformaţiunilor în cadrul diagnosticului frotiului cervico-vaginal.

Summary

Cytodiagnosis is defined by examining the cellular elements of a smear obtained displaying the cervico-vaginal secretions. Cytodiagnosis registrar remarkable progress in recent decades, the prevention and early diagnosis of cervical cancer. The cervical smear atypical cellular elements can be identified, that come from lesions of other origin than the cervix, for example endometriu, ovary, intestine... Were examined cases of intestinal adenocarcinoma recurrence, cervico-vaginal smear detected. Aim of this study focused on highlighting specific features of diagnosis of tumors, in the cervico-vaginal smear diagnosis.

Резюме

Цитодиагностика определяется путем изучения клеточных элементов мазков с шейки матки. Цитодиагностика выявила значительный прогресс в последние десятилетия при профилактике ранней диагностики рака шейки матки.

В мазках из шейки матки могут быть обнаружены атипические клетки, которые исходят из других органов чем шейка матки, как например: эндометрий, яичники, кишечник и т.д. Были рассмотрены случаи кишечных рецидивов аденокарциномы и обнаруженных в вагинальных мазках. Цель работы заключается в выявлении особенностей диагностики опухолевой ткани в цитологических мазках.

MORFOLOGIA PLEXURILOR COROIDE

Alexei Darii, dr. în medicină, conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemiţanu”

Actualitatea temei

Una dintre problemele fundamentale ale ştiinţei medicale contemporane este studierea la un nivel nou a fiziologiei şi patologiei circuitului sangvin cerebral. Această problemă devine actuală în legătură cu dereglările vasculare foarte frecvente şi vaste ale hemodinamicii cerebrale, graviditatea lor şi nivelul înalt de letalitate. Circulaţia sângelui prin vasele sangvine intracerebrale decurge după principiile generale ale hemodinamicii, însă sunt şi unele particularităţi: 1) condiţionarea circulaţiei sangvine de interacţiunea dintre sânge şi lichidul cefalorahidian, formând împreună un sistem unic hidrodinamic, păstrând o circulaţie sangvină relativ constantă, în comparaţie cu alte organe; 2) o intensitate înaltă a circuitului sangvin, ceea ce permite o activitate fiziologică normală a neuronilor.

Interesul faţă de studierea vascularizaţiei sistemului nervos central, inervarea vaselor cerebrale şi ale meningelui persistă de-a lungul anilor. Programele de cercetări ştiinţifice vizează problema asigurării funcţiilor vitale ale organismului ce depind de activitatea encefalului.

Dereglarea structurii şi funcţiei acestui sistem, parte componentă a căruia sunt şi plexurile coroide ale ventriculelor creierului, pot provoca diferite devieri şi maladii ale SNC, care în consecinţă influenţează atât confortul neurologic şi psihic al persoanei, cât şi nivelul ei de adaptare socială.

Cercetările efectuate asupra plexurilor coroide sunt necesare nu numai din punctul de vedere al teoriei, ele fiind necesare şi pentru medicina practică. În ultimul deceniu o importanţă deosebită se acordă

diferitelor metode neurochirurgicale de transplant al plexurilor coroide ca un remediu, ca o metodă de tratament al unor patologii ale acestor organe [4; 11]. Medicul trebuie să cunoască diversitatea activității normale a unor astfel de organe, să le înțeleagă, să aprecieze corect modificările produse în ele în limitele normei și în diverse stări patologice.

Dereglarea structurii, funcției și inervației plexurilor coroide poate provoca diferite tulburări de formare a licvorului [8; 14], insuficiență de funcționare a barierei dintre licvor și sânge [3], maladii ale SNC [2; 8], în special, hidrocefali [9], hidrocefalie intrauterină [15], schizofrenie [1], epilepsie și boala Alzheimer [6, 7], la baza cărora stau modificările din structura epitelului și a vascularizației plexurilor coroide [5; 8; 12; 13].

Material și metode

Drept material de studiu au servit plexurile coroide ale ventriculelor creierului, extrase de la cadavre în primele 12 ore după deces, iar pentru microscopia electronică – în primele 3–5 ore. S-au colectat preparate din toate grupele de vârstă până la 86 de ani, care au fost prelucrate prin metoda macro-microscopică de impregnare cu săruri de argint după E.I. Rasskazova și microscopia electronică.

Au fost supuse analizei datele morfometrice referitoare la diametrul pereților arterelor coroide principale ale plexurilor coroide, la patul vascular și la aparatul nervos al plexurilor coroide din ventriculele creierului uman. Materialul colectat a fost repartizat în 12 perioade de vârstă a ontogenezei.

Rezultate și discuții

Plexurile coroide ale ventriculelor creierului uman reprezintă organe vasculare deosebite, care macroscopic la nou-născuți și la copii au forma unor cordoane vasculare de culoare sură sau roșu-întunecat.

În perioada de pubertate sexuală și de adolescență, plexurile coroide, prin aspectul lor exterior, aproape că nu se deosebesc de cele colectate de la maturi. Macroscopic ele prezintă cordoane vasculare granulate roșii sau de nuanță roșie-gălbuie.

Pe parcursul ontogenezei, la om în plexul coroid au loc schimbări ale rețelei vasculare, manifestate printr-o rețea de capilare cu un diametru majuscul în perioada intrauterină și un plex coroid voluminos, care ocupă toată cavitatea ventriculului. Pe parcursul primului an de viață, volumul lui se reduce și se modifică diametrele vaselor arteriale cu tendința spre micșorare. Aceste modificări periodice decurg până la vârsta de 20–25 de ani, având apoi dimensiuni stabile până la vârsta de 50–55 de ani. De la vârsta de 60 de ani, volumul plexului coroid scade evident. Vasele sangvine, de asemenea, prezintă schimbări exprimate prin micșorarea diametrului acestora. Schimbările re-

spective apar, probabil, în urma procesului de scleroză și dezorganizare a țesuturilor, care la această vârstă au un tablou cu mult mai pronunțat decât la tineri.

Patul capilar constituie o bună parte din volumul plexului coroid și formează o rețea densă microvasculară. Se remarcă sinuozitatea unor capilare, altele au lumen larg. Ele se numesc capilare principale, spre deosebire de tuburile endoteliale înguste, de obicei scurte, ce unesc capilarele lungi și mai largi. Acest raport poate fi observat pe tot parcursul anselor capilare

Prin analiza microscopică a preparatelor plexurilor coroide putem depista elementele lor structurale, inclusiv vasele sangvine de diferit diametru, fasciculele și fibrele nervoase. S-a constatat că materialul de bază constructiv al organelor respective este țesutul conjunctiv (stroma conjunctivă), în care se află vasele sangvine și nervii. Acest complex stromal-vascular la exterior este tapetat de epiteliu unistratificat, cu celule cubice, fiind situat pe membrana bazală. Înălțimea celulelor este în medie de 15 μm. În secțiuni transversale profilul epitelocitelor este poligonal, mai des hexagonal.

Nucleul rotund, cu un nucleol bine determinat, este localizat central. Citoplasma este invadată de o cantitate considerabilă de granule cromatofile. Citoplasma celulelor epiteliale la embrioni și feți conține o cantitate esențială de vacuole voluminoase. La maturi ea este bogată în organite (*figura 1*).

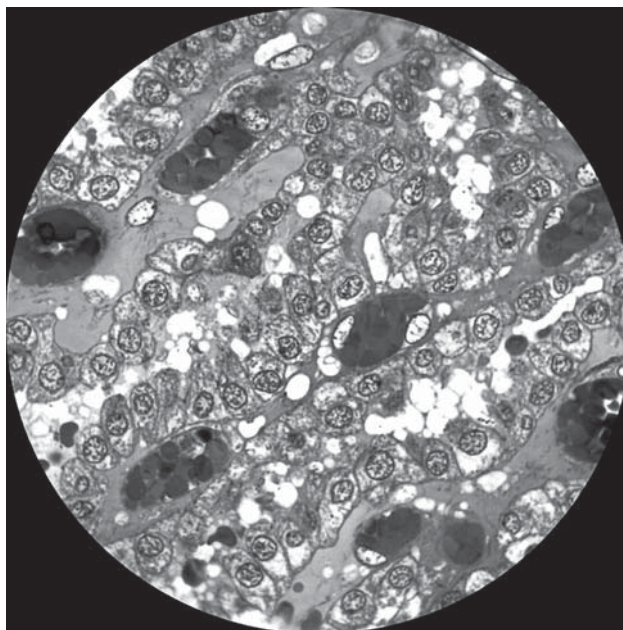


Figura 1. Epiteliocite în plexul coroid. Secțiune semifină.

Se poate presupune că celulele epitelului coroidal posedă capacitate de secreție, datorită prezenței unui complex Golgi și a reticulului endoplasmatic

rugos bine dezvoltate, a veziculelor endoplasmice, a multiplelor mitocondrii. Structura respectivă a epitelocitelor coroidale le asigură, pe de o parte, capacitatea de secreție activă, iar pe alta – de resorbție a licvorului.

În profunzimea vilozităților plexurilor coroide sunt dispuse solitar sau în diferite variații vase sanguine de diferit calibru, până la capilare, cu direcție rectilinie sau sinuoasă. Capilarele cu lumen larg se întâlnesc în imediata vecinătate a epitelocitelor, iar capilarele înguste sunt localizate în substratul plexului coroid. Rețeaua microcirculatorie alcătuiește majoritatea volumului plexului coroid (figura 2), asigură o vascularizare totală a plexului coroid și, practic, îi determină funcția.

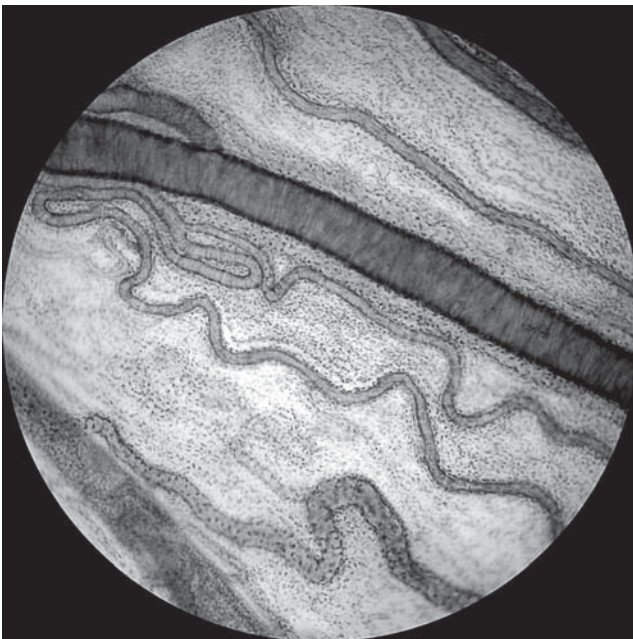


Figura 2. Rețeaua microcirculatorie. Plex coroid. Impregnație argentică după E. Rasskazova (10 x 40).

Aparatul nervos al plexurilor coroide este bine dezvoltat și alcătuit din trunchiuri, fascicule, plexuri și fibre nervoase, dispuse atât în adventicea vaselor sanguine, cât și în substratul tisular. Fibrele nervoase pot însoți vasele sanguine pe anumite distanțe, apoi trec în plexurile nervoase ale substratului tisular, formând diferite colaterale și anastomoze. Aparatul nervos al plexului coroid conține fibre nervoase mielinice și amielinice, terminații nervoase libere și nonlibere. Numărul și calitatea, componența structurală a acestor elemente se schimbă odată cu vârsta. În funcție de perioada ontogenezei, crește sau scade și diametrul lor. Plexele nervoase au o densitate variată.

Una și aceeași fibră nervoasă își poate schimba direcția de multe ori. În calea lor fibrele pot însoți vasele sanguine sau trec în substrat, elaborând colaterale

pentru peretele vaselor și țesut. Aparatul receptor este reprezentat, în special, de terminații nervoase libere, cu o structură compactă sau difuză. Aceste structuri sunt localizate în țesutul conjunctiv sau pe pereții vaselor sanguine (figura 3).



Figura 3. Fascicule, fibre și terminații nervoase. Plex coroid. Impregnație argentică după E. Rasskazova (10 x 40).

Terminațiile nervoase senzitive depistate predominau în formă de arbore, fiind caracteristice mai ales pentru arterii și arteriole, și sub formă de ghemulețe, situate mai mult în țesutul conjunctiv al plexurilor. Presupunem că aceste terminații aparțin fibrelor nervoase mielinice, prezente permanent în plexurile coroide.

Conform datelor obținute putem să facem concluzia că axonii eferenți se localizează în limitele rețelei arteriale, adică acolo unde sunt celule musculare netede. Acești axoni intră în componența nervilor vasculari, reglatori ai hemodinamicii și ai fluxului sanguin în plexul coroid. Analizând datele obținute, presupunem participarea sistemului nervos în mecanismul de reglare a funcției plexului coroid.

Concluzii

1. Plexul coroid al ventriculelor din creierul uman este constituit din epiteliu endodimar, țesut conjunctiv și din vase sanguine de la artere de tip muscular până la capilare. Rețeaua microcirculatorie este adaptată la mediul țesutului conjunctiv al organului și se află în relații funcționale strânse cu epiteliul plexului coroid, ceea ce ne vorbește despre o funcție activă de transport.

2. Plexul coroid are un aparat nervos bine dezvoltat, alcătuit din trunchiuri și fascicule nervoase, fi-

bre și terminații nervoase. Dezvoltarea și maturizarea aparatului nervos al plexului coroid din ventriculele creierului uman are loc paralel cu rețeaua microcirculatorie. Formarea aparatului nervos al plexurilor coroidale din ventriculele creierului uman decurge paralel cu dezvoltarea rețelei microcirculatorii, astfel există dependență corelativă între ele.

Bibliografie

1. Aso M., Kurachi M., Suzuk M. et al., *Asymmetry of the ventricle and age at the onset of schizophrenia*. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience. 1995; 245 (3): 142-144.
2. Banizs B., Komlosi P., Bevensee M.O., Schweibert E.M., Bell P.D., Yoder B.K., *Altered pH regulation and Na-Hco₃ transporter activity in choroid plexus*. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 2007; 292 (4): 1409-1416.
3. Korzevskii D.E., Otellin V.A., *Morphological basis of development of hemato-liquor barrier of the coroid plexus in prenatal ontogenesis*. Zh Evol. Biokim. Fiziol., 2001; 37 (2), Russian.
4. Matsumoto N., Taguchi A., Kitayama H., Watanabe Y., Ohta M., Yoshihara T., Itokazu Y., Dezava M., Suzuki Y., Sugimoto H., Noda M., Ide C., *Transplantation of cultured choroid plexus epithelial cells via cerebrospinal fluid cells via cerebrospinal fluid shows prominent neuroprotective effects against acute ischemic brain injury in the rat*. Neurosci Lett., 2010; 469 (3): 283-288.
5. Scala G., Corona M., Pavone L.M., Pelagalli A., De Girolamo P., Staiano N., *Structural and functional features of choroid epithelium from buffalo brain*. Anat. Rec., 2007; 290 (11) 1399-1412.
6. Serot J.M., Bene M.C., Faure G.C. *Choroid plexus, aging of the brain, and Alzheimers disease*. Front Biosci., 2003; (1) 8: 515-521.
7. Sousa J.C., Cardoso I., Margues F., Saraiva M.J., Palha J.A. *Transthyretin and Alzheimer disease: whwrrw in the brain*. Neurobiolog. Aging., 2007; 28: 713-718.
8. Swetloff A., Greendword S., Wade AM., Ferretti P., *Growth of choroid plexus epithelium vesicles in vitro depends on secretori activity*. J. Cell. Physiol., 2006; 208: 549-555.
9. Tirapelli D.R., Lopes L. S., Lachat J.J., Colli B.O., Tirapelli L.F., *Ultrastructural study of the lateral ventricle choroid plexus in experimental hydrocephalus in Wistar rats*. Arg. Neuropsiquiatr., 2007; 65 (4A): 974-977.
10. Skinner S.J., Geanev M.S., Lin H., Muyina M., Anal A.K., Elliot R.B., Tan P.L. *Encapsulated living choroid plexus cells: potențial long-term treatmens for central nervous system disease and trauma*. J. Neural. Ehg., 2009; 6 (6): 065001.
11. Thanos C.G., Bintz B., Emerich D.F., *Microencapsulated choroid plexus epithelial cell transplants for repair of the brain*. Adv. Exp. Med. Biol., 2010; 670:80-91.
12. Бабик Т. М., *Изменения тучных клеток сосудистых сплетений желудочков головного мозга при атеросклерозе прецеребральных артерий*. Бюлет. Экспер. Биол. и Медицины, 2005; 140 (N7): 584 – 587.
13. Бабик Т. М., *Ультраструктурные изменения эпителиоцитовворсинсосудистыхсплетенийголовного мозга человека при атеросклерозе прецеребральных артерий*. Известия Челябинск. Научн. Центра. Медико-биол. Проблем. 2007; 2 (36), с.106-109.
14. Добровольский Г.Ф., *Изучение срединных структур мозга и системы ликворообразования в условиях патологии ЦНС*. Архив патологии; 1996; 58(3):30-33.
15. Ткачева Н. Д., *Клинико-морфологическая характеристика патологии сосудистых сплетений желудочков головного мозга у новорожденных и детей грудного возраста, перенесших гипоксию*. Автореф. дисс. к.м.н., Астрахань, 2004, 18 с.

Rezumat

Prin metode histologice, histochimice și ultramicroscopice a fost studiată structura, patul vascular și aparatul nervos al plexurilor coroidale din ventriculele creierului uman. S-au stabilit particularități structurale tisulare, ale rețelei vasculare și ale aparatului nervos, cu fibre nervoase mielinice și amielinice, fascicule și plexuri nervoase, terminații nervoase. Structura și dezvoltarea plexelor coroidale ale ventriculelor creierului uman este în corelație cu etapa respectivă a ontogenezei.

Summary

The structure, microcirculatory net and nervous system of choroids plexuses of the ventricles of human brain have been studied by histologic, biochemical and ultramicroscopical methods. According to investigations the tissular structural particularities of vascular net and choroids plexus innervations with the myeline and amyeline nervous fibres, fascicles and nervous plexuses and nervous endings have been established. The structure and development of choroids plexuses of the ventricles of the human brain is in correlation with the respective stage of ontogenesis.

Резюме

Гистохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими методами исследовали строение тканевого субстрата, сосудистого русла и нервного аппарата сосудистых сплетений желудочков головного мозга человека. Установлены структурные особенности строения сосудистого русла и нервного аппарата, который состоит из миелиновых и безмиелиновых нервных волокон, пучков, нервных сплетений и нервных окончаний. Строение и развитие сосудистых сплетений желудочков головного мозга человека тесно связано с этапами онтогенеза.

ENIGMELE ZONELOR VASCULARE REFLEXOGENE

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

Introducere

Actele de coordonare ce adaptează sistemul cardiovascular la procesul de asigurare optimă a organelor și a țesuturilor cu oxigen și cu substanțe nutritive, în conformitate cu starea lor funcțională, se efectuează prin intermediul activității sistemului nervos și al factorilor humoralii. Această reglare este asigurată printr-un mecanism complex, care include trei jaloane: senzitiv, central și efector. O analiză profundă a surselor de specialitate privind veriga senzitivă și compararea datelor publicate cu rezultatele cercetărilor proprii ne permit să conchidem că informația existentă despre angioreceptori nu este deplină și conține aspecte contradictorii.

Materiale și metode

Materialul de studiu include 59 de aorte umane de la persoane care diferă ca sex și vârstă, prelevate la cel mult 24 de ore după deces. Prin intermediul metodei de injectare și colorația cu reactivul Schiff, s-a examinat aspectul mezoscopic al *vasa vasorum* ale aortei. Dispozitivele nervoase – presoreceptorii și hemoreceptorii – au fost depistate prin utilizarea metodelor histologice: impregnarea cu nitrat de argint după metoda E. Rasskazova, o parte din piese au fost colorate cu hematoxilina-eozină și după Van-Gieson.

Discuții și concluzii

Autorii susțin în unanimitate existența câmpurilor receptoare în zona sinusului carotid și în pereții aortei, precum și existența a două feluri de receptori în ceea ce privește funcțiile lor: baroreceptori sau presoreceptori, care, de fapt, nu reacționează la presiune, ci la viteza și la gradul de extensie a peretelui vascular prin undele pulsatile ori prin oscilațiile în creștere ale tensiunii arteriale, și hemoreceptori, sensibili la schimbările componenței chimice a sângelui. Conform datelor prezentate de V.N. Cernigovski, angioreceptorii sunt localizați pe toată întinderea sistemului vascular, însă aglomerările lor semnificative se află în zonele reflexogene esențiale: sinocarotide, aortale și în vasele circulației pulmonare. Alți autori subliniază rolul important al zonei din atriu drept cu sediu lângă orificiile venelor cave. Cât despre localizarea și structura zonei sinocarotide, nu au fost depistate interpretări diferite.

Cu totul alta este situația referitor la zona reflexogenă aortală. În majoritatea surselor literare ea este descrisă ca o zonă a arcului aortic, fără a se detaliza

cu exactitate localizarea ei. În unele cazuri se indică sediul baroreceptorilor la nivelul arcului aortei, la originea arterei subclavie, în altele – pe fața anterioară a arcadei aortice. Din momentul descrierii nervului depresor al aortei de către Cyon și Ludwig, 1866, în literatura morfologică s-au acumulat multiple date referitoare la inervația senzitivă a arcului aortic. Primele investigații mai ample despre aparatul nervos al zonei reflexogene aortice au fost realizate de Nonidez (1935, 1937, 1941). În lucrările autorului un loc aparte îl ocupa studiul terminațiilor nervoase la mamifere și păsări în funcție de perioada de vârstă. La păsări, potrivit autorului, tipul principal al baroreceptorilor aortali îl reprezintă terminațiile capsulate, localizate exclusiv în limita zonei presoreceptoare a aortei. Astfel de baroreceptori, la om, de regulă, lipsesc. T. A. Grigorieva (1948, 1954), menționând localizarea baroreceptorilor aortici cu precădere în zona amusculară, în apropierea locului de fixare al ligamentului arterial, indică și alte zone amusculare care se află la originea ramurilor emergente de la arcul aortic: trunchiul brahiocefalic, artera subclavie stângă, arterele bronșice ș.a. Forma receptorilor întâlnită mai frecvent o prezintă tufișurile compacte, cu plăci terminale reticulare.

O serie de lucrări despre aparatul nervos al zonei reflexogene a aortei umane aparțin lui A. Abraham (1950, 1953, 1955, 1961, 1963), el abordează problema în aspect ontogenetic. În corespundere cu observațiile autorului, dispozitivele baroreceptorii, cu aspect de arborizații și de glomeruli, sunt localizate strict în limita adventiției aortei și niciodată nu au fost depistate în tunica medie a aortei. Multiple fibre nervoase mielinice se ramifică în zona respectivă, diametrul fibrelor secundare fiind mai mare decât al celor primare. De-a lungul fibrelor, se conturează prezența numeroaselor varicozități. Investigațiile cu privire la morfologia aparatului nervos al arcului aortei umane la maturi sunt reduse ca număr; totuși poate fi remarcat studiul efectuat de către Iu.I. Slepkov (1952, 1953). Pe lângă receptorii compacti și difuzi, autorul descrie pentru prima oară terminațiile capsulate similare corpusculilor Krause, dar nu evidențiază existența anumitor zone reflexogene în peretele aortic. Unele aspecte referitoare la morfologia aparatului nervos al arcului aortic sunt reliefate în lucrările semnate de A.V. Babaskin (1952, 1953). Un deosebit interes îl are descrierea plexului nervos unic în media aortei. Această opinie este susținută și de către Smolkina B.M. (1967). La etapa actuală, la fel, nu se atestă o unanimitate de opinii în privința amplasării baroreceptorilor aortei.

Trebuie de menționat că mult mai variate sunt opiniile referitoare la sediul structurilor aortice he-

moreceptoare. Predomină afirmațiile despre amplasarea lor în corpusculii carotidieni și aortici. William J. Krause indica mai multe zone de localizare a corpusculilor aortali în apropierea aortei: unghiul dintre arterele subclavie și carotidă comună din dreapta și la originea arterei subclavie, din stânga.

De la prima descriere a hemoreceptorilor în perețele arcului aortal, pe care a efectuat-o Heymans (1927), au apărut un șir de lucrări la tema respectivă. Dautrebande și coaut. (1937), Beyne și coaut. (1933) au confirmat prezența hemoreceptorilor în aortă, cu toate că localizarea și semnificația lor au rămas incerte. Cercetătorii Selladurai și coaut. (1932) Schmidt (1932), Jongbloed (1936), Gesell și coaut. (1937), Lamberd și coaut. (1938), prin denervarea zonei carotidiene, au demonstrat prezența extracarotidă a acestui tip de receptori. Penitschka (1931), Palme (1934), Muratori (1934), Seto (1935), Nonidez (1935, 1937) și Boyd (1937), grație investigațiilor anatomice, au demonstrat existența celulelor similare celor din glomul carotid în arcul aortei. Această structură, localizată între aorta ascendentă și trunchiul pulmonar la om și la alte mamifere, a fost numită de Penitschka (1930) *paraganglion aorticum*, iar ulterior – *paraganglion aorticum supracardiale*. Savantului Nonidez (1935, 1939, 1941) îi aparține descrierea grupurilor celulare mici la câinii nou-născuți la originea aortei, care sunt alimentați dintr-o ramură a arterei coronare stângi, denumirea lor fiind „*glomus caroticum*, sau corpuscul aortal.” El a descris sediul diferit al glomusului la păsări și la mamifere.

Iulius H. Comroe (1939), datorită experimentului ce constă în introducerea lobelinei prin sondă în diverse porțiuni aortice, nu a putut să confirme prezența acestor formațiuni la câini maturi, dar a atestat existența ariei hemoreceptoare în aorta ascendentă, în zona adiacentă trunchiului pulmonar sau în porțiunea inițială a arcului. Totodată, el pune accent pe variabilitate individuală a acestor formațiuni. Lui îi aparține descrierea vascularizației acestei zone la câini, cu participarea unui vas mic ce pornește de la aortă la nivelul arterei brahiocefalice, și de la artera coronară – la pisici. Prin introducerea lobelinei în ventriculele cardiace, s-a demonstrat că hemoreceptorii localizați între aortă și trunchiul pulmonar nu primesc ramuri din *truncus pulmonalis*, vascularizația lor se efectuează numai din aortă. Mai mult decât atât, autorul, împreună cu Addison (1938), au stabilit existența masei celulare glomice în adventiția din jurul multiplelor ramuri aortale mici, la o distanță nu mai mare de un mm de la locul lor de emergență.

În anul 1962, Tchong Kuo-tchang și Fu Slang-zi nu au atestat glomusul în media aortică la păsări; în toate cazurile acesta era ancorat în țesutul conjunctiv

dintre aortă și trunchiul pulmonar, la baza cordului, așa cum are loc la mamifere. Autorii nu au practicat termenul “paraganglion”, motivând această fapt prin absența celulelor cromafine în componența structurii date, recunoscând că ea deține funcția de hemorecepție. Ei au remarcat inervația bogată a glomusului și lipsa fibrelor simpatice în structura plexului nervos peri- și intraglomulic.

N.M. Bâkov (1951) a descris un nodul cu dimensiunea de 1-2 mm, pe care l-a depistat în plexul format de fibrele nervului vag și de trunchiul simpatic în țesutul conjunctiv dintre arcul aortei și trunchiul pulmonar, la nivelul bifurcației lui în arterele pulmonare dreaptă și stângă. Autorul, în baza raportului intim al nodulului cu trunchiul pulmonar, admitea vascularizația lui din ramurile acestui vas, cu atât mai mult, că el n-a observat nici o ramură de la aortă care s-ar fi îndreptat spre acest nodul. E. B. Haisman (1966), descriind vascularizația zonei reflexogene aortice la mamifere, a prezentat date care diferă de cele enumerate mai sus.

Christopher Edwards și Donald Heath (1960) relatează despre existența multiplelor glomusuri cu sediu în jurul cordului uman și al vaselor sangvine mari; ei indică prezența a unui glomus constant, localizat pe fața dorsală a bifurcației trunchiului pulmonar, a cărei descriere în literatura la temă este contradictorie. De exemplu, Krahl (1960) descria prezența acestui glomus la pisici, câini, rășuște, bovine, la cimpanzeu; el admite vascularizația lui din trunchiul pulmonar. În opinia lui Becker (1966), glomusul pulmonar la om și la iepuri nu există ca atare. Autorul opinează că el este unul dintre glomusurile coronare, situate mai frecvent pe fața anterioară decât pe cea posterioară, fiind vascularizat de o ramură a arterei coronare stângi, numită artera intertruncală. Glomusul descris de Barnard în 1946, ancorat lângă *ductus arteriosus*, se atribuie la cei coronari. Autorul subliniază necesitatea diferențierii glomusului pulmonar de cei localizați în arcul aortei, *ductus arteriosus* și artera pulmonară stângă.

E.W Kienecker, împreună cu H. Knoche (1978), prin intermediul tehnicii de fluorescență a catecolaminelor, au demonstrat că fibrele adrenergice se află în glomusul coronar la iepuri, înregistrând localizarea subendotelială a fibrelor adrenergice terminale și numărul lor redus spre celulele de tipul I din glomus. Lor le aparține afirmația despre inervația simpatică a aortei ascendente cu mult mai săracă, spre deosebire de trunchiul pulmonar, pe când inervația simpatică a *vasa vasorum* ale aortei ascendente are o inervație simpatică bogată.

Chiar dacă există mai multe date despre țesutul glomic al aortei, deocamdată nu se poate vorbi de o unitate de păreri cu privire la localizarea acestuia. Bu-

năoară, în *wikipedia* engleză corpusculul aortic, sau glomusul aortic, este reprezentat de câteva aglomerări mici de hemoreceptori și baroreceptori cu celulele de suport, localizate de-a lungul arcului aortei.

Conform altor relatări, corpusculii aortali sunt localizați pe suprafața inferioară a arcului aortal, unde formează aglomerări mici de celule glomice, cu un diametru de 3-4 mm. În *The American Heritage & Stedman's Medical Dictionary* (2002), acestea sunt descrise ca structuri bilateral, mici, atașate la ramurile aortei cu diametru mic în apropierea arcului ei. În una dintre cele mai recente lucrări semnate de Piskuric N.A. și coaut. (2011), bazate pe studii imuno-fluorescente ale corpusculilor aortali la rățuște, se descriu hemoreceptori localizați lângă arcul aortal. Există descrierea acestei structuri anatomice ca o aglomerare celulară de hemoreceptori, localizați adiacent arcului aortei și arterei pulmonare – “paraganglionul aortopulmonar” (Jonathan Balcomb și coaut., 2011). Lor le aparține o clasificare mai amplă a corpusculilor aortali în: coronari, pulmonari, subclaviculari și supraaortali. Paraganglionii *coronari* sunt situați la originea arterelor coronare; cei *pulmonari* – între arc și artera pulmonară stângă; paraganglionii *subclaviculari* – în unghiul lateral dintre artera subclavie și arcul aortei; paraganglionii *supraaortali* au sediu între artera subclavie stânga, artera carotidă comună din stânga și în unghiul de ramificare a trunchiului brahiocervical în artera subclavie din dreapta și carotidă comună dreaptă. În *Medical Dictionary Online*, corpusculii aortali se prezintă ca aglomerări mici de celule hemoreceptive și de suport lângă arcul aortal, arterele pulmonare și coronare care sunt sensibile la valorile pH-ului, la concentrația bioxidului de carbon și a oxigenului din sânge și iau parte la controlul respirației.

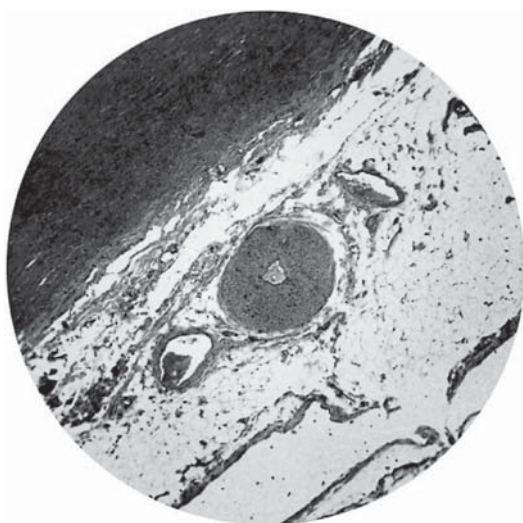


Figura 1. Paraganglion din corpul adipos al aortei în secțiune transversală (1). 2- vas arterial; 3 – vase venoase. Colorația cu hematoxilin-eozină (x 20).

La moment există discordanțe referitor la sediul, inervația, vascularizația și la aspectele funcționale și terminologic ale formațiunilor glomice. Prin urmare, sunt necesare cercetări multilaterale, complexe despre zonele reflexogene ale aortei.

În urma investigațiilor noastre, au fost depistate formațiuni glomice având o structură similară cu cele ale glomului carotid, pe fața anterioară a aortei ascendente la nivelul corpusculii adipos Rindfleisch. Ele nu sunt solitare, dimensiunile lor se modifică în funcție de vârstă: se măresc în primii 3-5 ani de viață, apoi se micșorează până la vârsta adolescenței. La maturitate are loc din nou creșterea lor în volum pe contul țesutului conjunctiv.

Ganglionii, mai frecvent fiind de formă ovoidă, sunt localizați de-a lungul axei longitudinale a corpului adipos. Imaginile cu referire la secțiunea transversală a ganglionului ne demonstrează că prin centrul lor trece un vas arterial, iar din ambele părți sunt poziționate vase venoase cu calibru mai mare în raport cu cel al arterei (figura 1). În secțiune longitudinală a ganglionului se văd multiple vase capilare (figura 2).

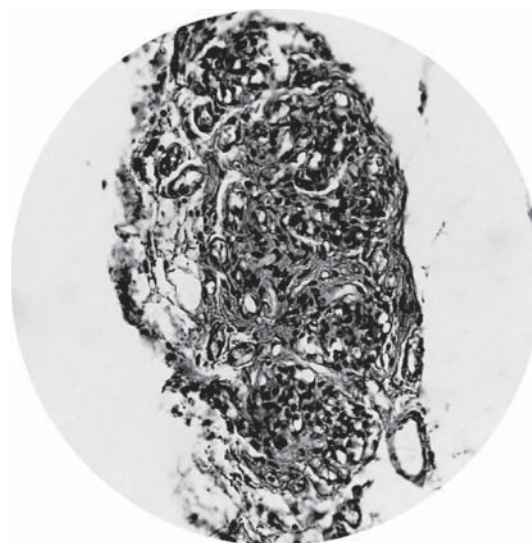


Figura 2. Paraganglion în secțiune longitudinală. Colorația cu hematoxilin-eozină (x 40).

Prin colorație cu reactivul Schiff, au fost depistate ramuscule de la aorta ascendentă, în număr de 1-7, ce pornesc de pe fața concavă a porțiunii și nu ies în afara limitelor adventiției aortei, alias ele sunt din categoria *vasa vasorum interna*. Aceste ramuscule se distribuie în adventiția aortei, cu excepția unuia cu diametru mai mare, care se îndreaptă spre corpul adipos, unde asigură vascularizația formațiunii glomice.

Alături de terminațiile nervoase arboriforme, care au un aspect neregulat al fibrelor, am depistat receptori capsulați, care se aseamănă cu corpusculii Krause, în toate cazurile localizându-se pe fața anterioară a

aortei în zona joncțiunii bulbotubulare, dar în nici un caz în alte porțiuni ale aortei ascendente.

În opinia noastră, prezența constantă a unor astfel de presoreceptori nu este întâmplătoare în această zonă. Multipli microganglioni nervoși se situează proximal de nivelul localizării baroreceptorilor capsulați, cei mai numeroși și mai mari ca dimensiuni – pe fața anterioară, adiacentă trunchiului pulmonar, alții mai mici – pe cea posterioară.

Așadar, am studiat diverse porțiuni ale aortei toracice, însă atare combinații constante ale dispozitivelor receptoare în una și aceeași zonă am atestat doar la nivelul corpului adipos transversal al aortei ascendente. Din cele observate, am ajuns la concluzia ce nu am întâlnit-o la alți autori. Anume în această arie se găsește zona reflexogenă aortală importantă, ce include atât structurile baroreceptoare, cât și cele hemoreceptoare.

Bibliografie

1. Anthoni J. Edis, John T. Shepherd., *Selective denervation of aortic arch baroreceptors and chemoreceptors in dogs*. J. Applied Physiol., 1972; 30; 2: 294-300.
2. Boyd J.D., MoGullagh G.P., *Experimental hypertension following carotico-aortic denervation in the rabbit*. University of Cambridge, 1937.
3. Diamond J., Howe A., *Chemoreceptor activity in the aortic bodies of the cat*. J. Physiol., 1956; 134: 319-326.
4. Donald E. Cassels, Robert Y. Moore., *The Sympathetic Innervation of Ductus Arteriosus in Relation to Patency*. Chest, 1973; 63: 727-731.
5. Iulius H. Comroe, Jr., *The location and function of the chemoreceptors of the aorta*. Philadelphia, 1939.
6. Kienecker e.W., Knoche Il., *Sympathetic Innervation of the pulmonary artery, Ascending Aorta, and Coronar Glomera of the rabbit*. A Fluorescence Microscopic Study. Cell Tiss. Res., 1978; 188: 329-333.
7. Malliani A., Pagani M., *Afferent sympathetic nerve fibers with aortic endings*. J. Physiol., 1976; 263: 157-169.
8. Sun hong-Shuo, David F. Biggs., *Afferent pathways of aortic baroreceptor fibers in guinea pigs*. Acta Pharmacol. Sinica, 1987; 8 (1): 35-40.
9. Tchong Kuo-tohang, Fu Stang-ki b., *The structure and innervation of the aortic ody of the yellow-breasted bunting*. Scientia inica, 1962; XI, 2.
10. Taha A.A.M., Abdel-Magied E.M., King A.S., *Ultrastructure of aortic and pulmonary baroreceptors in the domestic fowl*. J. Anat., 1983; 137; 1: 197-207.
11. Быков Н.М., *Иннервация аортальной рефлексогенной зоны у человека*. Тр . V Всесоюзного съезда АГЭ. Медгиз, 1951, с.126-127.
12. Николаева-Лунаева Л.А., *Иннервация легочного ствола и дуги аорты у человека*. Морфологические особенности сердечно-сосудистой и нервной системы в норме и патологии, 1969, вып. 1, с. 273-279.
13. Хайсман Е.Б., *Аортальные барорецепторы*

(экспериментально-морфологическое исследование). Москва, Издательство - Медицина, 1966.

Rezumat

Articolul reflectă opiniile controversate din literatura de specialitate referitor la sediul și aspectul morfologic ale zonelor reflexogene ale aortei și conține rezultatele investigațiilor proprii privind aceste aspecte. Confirmând și suplimentând datele bibliografice referitor la aria reflexogenă localizată la nivelul arcului aortei, este descriă existența unei zone similare cu sediu în adventicea aortei ascendente, fapt argumentat prin rezultatele obținute la nivel micro- și mezoscopic.

Summary

The article contains controversial opinions from a literature review about the location and morphology of the aortic reflexogene zones and our own research results concerning these aspects. Confirming and adding bibliographic data about the reflex area located in the aortic arch, the author describes a similar area in the ascending aorta adventitia, a fact proven by the micro- and mesoscopic results of proper studies.

Резюме

Статья содержит анализ противоречивых данных, имеющихся в литературе о локализации и морфологии сосудистых рефлексогенных зон аорты, и результаты собственных исследований, отражающих эти аспекты. Соглашаясь с данными других авторов о локализации рефлексогенной зоны в дуге аорты, в статье приведены сведения, основанные на результатах микроскопического и мезоскопического исследования о наличии аналогичной зоны в адвентиции восходящей аорты.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПАРАМЕТРОВ ЭКГ

Кристина Бутовская, научный сотр.,
Геннадий Курочкин, др. хаб., профессор,
Лаборатория Генетики
ГУМФ «Николае Тестемицану»

Введение

Электрокардиограмма (ЭКГ) является ценным инструментом для оценки функции проводящей системы сердца. Измерения, полученные с помощью ЭКГ, обычно включают частоту сердечных сокращений (ЧСС), интервал PR или PQ, длительность комплекса QRS и интервал QT. Эти переменные указывают на функцию проводящей системы и представляют собой важную прогностическую информацию [1].

Многочисленные исследования показали прочную взаимосвязь между повышением частоты

ты сердечного ритма и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Эта взаимосвязь была выявлена не только у пациентов с ССЗ, включая артериальную гипертонию (АГ) и дисфункцию левого желудочка, но и в общей популяции [2]. Так, например, значительно более высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) был связан с частотой сердечных сокращений свыше 75 ударов в минуту в состоянии покоя у мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [4].

Интервал PR и комплекс QRS отражают процессы электрической активации миокарда. Интервал PR – это время, необходимое электрическому импульсу для выхода из синоатриального узла, прохождения через предсердия и атриовентрикулярный узел, к волокнам Пуркинью. Комплекс QRS отражает деполяризацию и раннюю реполяризацию миокарда желудочков. Задержка проведения в соответствующих сегментах проводящей системы, вызванная любой причиной, приводит к продлению этих параметров. Изолированное удлинение интервала PR, как правило, воспринимается как доброкачественное состояние, но недавние исследования показали связь этого явления с повышенным риском развития фибрилляции предсердий и смертностью [5]. Увеличение длительности комплекса QRS уже давно ассоциируется со снижением продолжительности жизни [6]. Интервал QT отражает реполяризацию миокарда. Экстремальные значения интервала QT – установленные факторы риска желудочковой аритмии и ВСС и включают в себя известные менделевские удлиненные – и укороченные – QT синдромы, вызванные редкими мутациями в генах ионных каналов.

Многими исследователями было доказано, что роль генетического вклада в проводящую систему сердца весьма существенна. Так, сообщалось, что частота сердечных сокращений определяется наследственностью на 29% – 77% [7-10], для интервала PR этот фактор составляет 30%-50% [7, 9] и 35%-40% для интервала QT [7, 11]. Исследования генетической детерминированности продолжительности комплекса QRS дали противоречивые результаты – от отсутствия роли наследственных составляющих до 36%-43% [11, 12].

Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS)

Современная технология полногеномного исследования ассоциаций (*genome-wide association study* – GWAS) позволяет выявить гены (известные или неизвестные) и их варианты, связанные

с различными заболеваниями или определенными физиологическими параметрами, в том числе с сердечной проводимостью. Используя базу полиморфизма единичных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism* – SNP) генома человека, можно просканировать всю ДНК, для того чтобы найти, какие нуклеотидные замены в изменчивых участках генома ведут к патологии. Подход GWAS только недавно стал возможным благодаря достижениям в генотипировании и геномном картировании. Были успешно определены гены, вовлеченные в ряд общих, многофакторных заболеваний, включая фибрилляцию предсердий, а также генетические детерминанты количественных признаков, таких как интервалы ЭКГ. В совокупности такие исследования подтвердили гипотезу, что часто встречающиеся генетические варианты влияют на наследуемость распространенных заболеваний.

Полногеномные исследования ассоциаций интервала PR и частоты сердечных сокращений

При возбуждении миокарда, задержка между возбуждением предсердий и желудочков определяется суммой проводимости предсердного сегмента проводящей системы и атриовентрикулярного узла. Эта задержка измеряется в миллисекундах и отражается на стандартной 12-канальной ЭКГ как **PR интервал** или интервал PQ. Длительность интервала PR имеет существенный наследственный компонент, с долей наследуемости от 30% до 50% [7, 8, 9].

Фибрилляция предсердий является самой распространенной устойчивой аритмией. Она связана с повышенным риском развития инсульта, сердечной недостаточности, деменции и смертью [13]. Данные исследований *Framingham Heart Study* (FHS) и *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) показывают, что удлиненный PR интервал является прогностическим фактором для развития фибрилляции предсердий [5, 14].

В ходе полногеномного исследования ассоциаций среди примерно 20000 лиц европейского происхождения, были выявлены 4 локуса, связанных с интервалом PR, а именно: SCN10A, TBX5, CAV1 и ARHGAP24 [1]. Наиболее стойкая ассоциация наблюдалась между единичными нуклеотидными полиморфизмами (SNPs) гена SCN10A и интервалом PR, а также с длительностью комплекса QRS. Миссенс мутация V1073A в SNP rs6795970 привела к удлинению интервала PR ($P=9.5 \times 10^{-59}$) и к удлинению комплекса QRS ($P=3.5 \times 10^{-9}$).

В другом исследовании для интервала PR

были обнаружены устойчивые GWA сигналы в хромосомном регионе 3p22.2, а именно в гене SCN10A (rs6800541, $P=2.1 \times 10^{-74}$) и в гене SCN5A (rs11708996, $P=6.0 \times 10^{-26}$). Эти исследования проводились среди 28517 лиц европейского происхождения и было выявлено два общих несинонимичных SNPs с высокой и средней степенью LD (linkage disequilibrium – неравновесное сцепление): rs6795970 (V1073A, $r^2=0.933$) и rs12632942 (L1092P, $r^2=0.220$) [15].

Полногеномное исследование ассоциаций электрокардиографических интервалов, проведенное среди 6543 индивидуумов индийского происхождения, выявило связь несинонимичного SNP rs6795970, находящегося в гене SCN10A, с интервалом PR ($P=2.8 \times 10^{-15}$). Повторное тестирование среди 6243 индийских азиатов и 5370 европейцев подтвердило, что rs6795970 (G>A) связан с удлинением сердечной проводимости [16].

Таким образом, авторы описанных выше исследований полагают, что **rs6795970** может являться маркером сердечной атриовентрикулярной проводимости.

Ген SCN10A кодирует α -субъединицу тетродотоксин-устойчивого (TTX) Na (V) 1.8 натриевого канала, выполняющего функцию контроля электрических сигналов, приводящих к сокращению сердечной мышцы [15].

Ген SCN5A кодирует α -субъединицу натриевого канала, формирующего быстрый натриевый ток. В результате мутаций нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na^+ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и к ее гипервозбудимости [15].

Мутации в гене SCN5A являются причиной, по меньшей мере, 8 различных заболеваний, основными симптомами которых являются жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. К ним относятся: синдром Бругада (BS), синдром удлиненного интервала QT, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть [15].

На удлинение интервала PR и комплекса QRS влияют также мутации в генах TBX5 и TBX3. Так, вариант rs3825214[G], находящийся в последнем интроне гена TBX5, ассоциируется с удлинением интервала PR ($P=3.3 \times 10^{-12}$), удлинением комплекса QRS ($P=3.0 \times 10^{-13}$), а также с удлинением интервала QT ($P=9.5 \times 10^{-8}$) [1]. Другой сигнал, связанный с удлинением интервала PR, rs1896312 ($P=3.1 \times 10^{-17}$), был выявлен на локусе TBX5/TBX3, который находится в 230kb ниже генов TBX5 и TBX3 [15].

Данные гены кодируют T-box содержащие транскрипционные факторы, необходимые для формирования системы сердечной проводимости в развивающемся сердце [17]. Ген TBX5 необходим для структурирования и созревания проводящей системы атриовентрикулярного соединения и пучка Гиса у мышей [18]. Выведение из строя этого гена у мышей приводит к удлинению PR интервала [19]. Мутации в гене TBX5 приводят к развитию Holt-Otam синдрома, который сопровождается структурными нарушениями предсердий, межжелудочковой перегородки, заболеваниями проводящей системы и иногда фибрилляцией предсердий [19].

Ген TBX3 участвует в контроле формирования синусового узла и придания функций водителей ритма клеткам предсердий. Мутации в гене вызывают дефекты конечностей, зубов, половой и сердечной систем [20].

Две группы исследователей выявили связь между вариантом гена CAV1 rs3807989 ($P=3.7 \times 10^{-28}$) [15], ($P=7.4 \times 10^{-13}$) [1] и удлинением интервала PR. Данный вариант является интронным. Ген CAV1 создает блок с геном CAV2. Оба они кодируют кавеолы, необходимые для формирования кавеол – инвагинаций на поверхности плазматической мембраны. Они особенно многочисленны в эндотелиальных клетках, и играют главную роль в регуляции эндотелиального везикулярного транспорта и сигнальной трансдукции [21].

Также эти исследователи выявили ассоциацию гена ARHGAP24 с удлинением интервала PR. Сигнальную связь проявил SNP rs7692808, $P=6.0 \times 10^{-20}$ [15] и SNP rs7660702, $P=2.5 \times 10^{-17}$ [1].

Ген ARHGAP24 кодирует один из белков семейства Rho-GTPаз, входящих в семейство малых GTP-связывающих белков – бинарных молекулярных переключателей, которые включаются и выключаются в ответ на различные внеклеточные раздражения [22]. Ген ARHGAP24 является ключевым ангиогенным регулятором, вовлеченным в клеточную поляриность, клеточную морфологию и организацию цитоскелета [23], но его влияние на сердце неизвестно [15].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) – это число электрических возбуждений миокарда, ведущее к последующему сокращению сердечной мышцы. Частота сердечных сокращений при нормальном (синусовом) ритме равна 60–90 ударов в минуту. Повышение ЧСС приводит к проявлению многих сердечнососудистых заболеваний, а также увеличивает риск внезапной сердечной смерти [7]. ЧСС имеет существенный наследственный компонент, с долей наследуемости в диапазоне

от 32% до 40% в исследованиях, проводимых на семьях, и от 54 до 77% в исследованиях, проводимых на близнецах [7–10].

Полногеномные исследования ассоциаций обнаружили, что миссенс мутация A1101V в SNP rs365990[G] привела к увеличению ЧСС ($P=9.4 \times 10^{-11}$), и к укорочению интервала PR ($P=1.8 \times 10^{-5}$). Данный несинонимичный вариант располагается в гене MYH6 [1].

В миокарде экспрессируются 2 изоформы тяжелых цепей саркомерного миозина. α -MyHC кодируется геном MYH6, а β -MyHC – геном MYH7. Эти гены располагаются на 14-й хромосоме и находятся в тандеме (head-to-tail) [24, 25].

Хотя в миокарде экспрессируется относительно небольшое количество α -MyHC [26,27], даже незначительные изменения в экспрессии могут привести к существенному увеличению сократительной способности [28]. Мутации в гене MYH6 приводят к развитию кардиомиопатий как гипертрофических, так и дилатационных [29], а также к дефектам межпредсердной перегородки [30].

Ниже представлена сводная таблица генетических вариантов, влияющих на изменение длительности интервала PR и частоты сердечных сокращений (таблица 1).

Полногеномные исследования ассоциаций длительности комплекса QRS

Комплекс QRS отражает вентрикулярную деполяризацию. Продолжительность комплекса составляет 0,06–0,1 сек. Изменение данных показателей в сторону укорочения или удлинения приводит к серьезным нарушениям электрофизиологии и биомеханики сердца. Нарушения в проводящей системе желудочков могут привести к жизнеугрожающим брадиаритмиям, таким как блокада серд-

ца, и тахиаритмиям – фибрилляция желудочков. С удлинением комплекса QRS на каждую 1 мс риск развития устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) возрастает на 2.4% [31].

Удлиненный комплекс QRS – это фактор, предсказывающий смертность и внезапную сердечную смерть, как в когортах больных гипертензией и сердечнососудистыми заболеваниями, так и в общей популяции [32–34].

Исследования, проведенные на семьях и близнецах, продемонстрировали определенный генетический вклад, с долей наследуемости до 40%, в продолжительность комплекса QRS [8, 35].

В ходе проведения мета-анализа 2,5 млн. SNPs на 40407 лицах европейского происхождения, взятых из 14 полногеномных исследований ассоциаций, были выявлены 22 локуса, связанных с длительностью QRS со значениями P не менее 5×10^{-8} ($P < 5 \times 10^{-8}$) [36] (таблица 2). Данные локусы включены в гены ответственные за сердечную проводимость, которые кодируют ионные каналы и транскрипционные факторы, а также гены, которые ранее не связывали с сердечной электрофизиологией (ингибиторы киназ; гены, связанные с фактором роста и др.) [36].

К генам, кодирующим ионные каналы, относятся: SCN5A, SCN10A, PLN, PRKCA, CASQ2 и STRN. Как уже было описано выше, гены SCN5A и SCN10A кодируют потенциалзависимые натриевые каналы. PLN, PRKCA, CASQ2 и STRN гены кодируют Ca-связывающие белки.

Ген PLN (кодирует сердечный фосфоламбан) регулирует поглощение кальция саркоплазматическим ретикуломом, которое осуществляется с помощью изоформы SERCA-2 – фермента Сарко(эндо)плазматический ретикулум Ca(2+)-АТФаза. Эта изоформа прочно связана в мембране

Таблица 1

Ассоциация SNP локусов с интервалом PR и ЧСС

Параметры ЭКГ	SNP	Хр.	Ген	Локализация/Функция	Автор	Значение P
PR	rs 6795970	3	SCN10A	missense	[1] [16]	9.5×10^{-59} 2.8×10^{-15}
	rs6800541	3	SCN10A	intron	[15]	2.1×10^{-74}
	rs11708996	3	SCN5A	intron	[15]	6.0×10^{-26}
	rs1896312	12	TBX3	226 kb от 5'	[15]	3.1×10^{-17}
	rs3807989	7	CAV1	intron	[15] [1]	3.7×10^{-28} 7.4×10^{-13}
	rs3825214	12	TBX5	intron	[1]	3.3×10^{-12}
	rs7692808	4	ARHGAP24	intron	[15]	6.0×10^{-20}
	rs7660702	4	ARHGAP24	intron	[1]	2.5×10^{-17}
	rs365990	14	MYH6	missense	[1]	1.8×10^{-5}
	ЧСС	rs365990	14	MYH6	missense	[1]

Таблица 2

Ассоциация SNP локусов с комплексом QRS

Параметры ЭКГ	SNP	Хр.	Ген	Локализация/Функция	Автор	Значение P
QRS	rs 6795970	3	SCN10A	missense	[1]	3.5×10^{-9}
	rs3825214	12	TBX5	intron	[1]	3.0×10^{-13}
	rs6801957	3	SCN10A	intron	[36]	1.10×10^{-28}
	rs9851724	3	SCN10A	intergenic	[36]	1.91×10^{-20}
	rs10865879	3	SCN5A	intergenic	[36]	1.10×10^{-28}
	rs11710077	3	SCN5A	intron	[36]	5.74×10^{-22}
	rs11708996	3	SCN5A	intron	[36]	1.26×10^{-16}
	rs9470361	6	CDKN1A	intergenic	[36]	3.00×10^{-27}
	rs1321311	6	CDKN1A	intergenic	[1]	2.7×10^{-10}
	rs11153730	6	PLN	intergenic	[36]	1.26×10^{-18}
	rs13165478	5	HAND1	intergenic	[36]	7.36×10^{-14}
	rs1362212	7	TBX20	intergenic	[36]	1.12×10^{-13}
	rs883079	12	TBX5	3' UTR	[36]	1.33×10^{-10}
	rs10850409	12	TBX3	intergenic	[36]	3.06×10^{-10}
	rs17391905	1	CDKN2C	intergenic	[36]	3.26×10^{-10}
	rs17020136	2	STRN	intron	[36]	1.90×10^{-9}

саркоплазматического ретикулума с регуляторным белком фосфоламбаном, который в норме ингибирует активность Са-АТФ-азы. При повышении концентрации Са²⁺ фосфоламбан фосфорилируется Са²⁺-кальмодулин зависимой протеинкиназой, что приводит к активации Са-АТФ-азы и соответственно к увеличению сократительной активности миокарда [7, 15].

PRKCA – альфа-субъединица протеинкиназы С. Ее активность влияет на дефосфорилирование SERCA-2 и изменяет тем самым количество освобожденных и затем реаккумулированных катионов Са в саркоплазматический ретикулум [37].

Ген CASQ2 кодирует белок кальсеквестрин-2. Данный белок локализован в саркоплазматическом ретикулуме сердца и медленных скелетных мышц. Он является кальций связывающим белком и хранит кальций для мышечной функции [38]. Мутации в этом гене вызывают стресс-индуцированную полиморфную желудочковую тахикардию, также известную как катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия 2 (CPVT2), заболевание, характеризующееся двунаправленной желудочковой тахикардией, которая может привести к остановке сердца [39]. CASQ2 регулирует открытие рианодинового рецептора 2 типа, кодируемого геном RYR2. Клеточная деполаризация вызывает приток кальция, проходящий через кальциевые каналы L-типа, который в свою очередь провоцирует RYR2 – опосредованное освобождение Са²⁺ из саркоплазматического ретикулума [39].

Ген STRN кодирует белок стриатин, который является Са²⁺-кальмодулин связывающим белком. Он непосредственно связывается с кавеолин-строительным белком [40].

К генам, кодирующим транскрипционные факторы, относятся: TBX3, TBX5, TBX20, HAND1, NFIA и KLF12. Гены TBX3 и TBX5, как уже описывалось выше, кодируют транскрипционные факторы, необходимые для формирования системы сердечной проводимости в развивающемся сердце. Ген TBX20 участвует в разделении левого и правого желудочков. Мутации в данном гене могут приводить к множественным структурным дефектам [41, 42]. Ген HAND1 кодирует транскрипционный фактор, участвующий в морфогенезе сердца. Мутации, произошедшие в нем, ответственны за развитие дефектов сердечных перегородок [43]. Сверхэкспрессия Hand1 во взрослом сердце мышцы приводит к потере экспрессии коннексина 43 (кодируется геном GJA1), к продлению комплекса QRS и предрасположенности к желудочковой аритмии [44].

Следующие локусы, выявленные в ходе мета-анализа, связаны с генами, кодирующими ингибиторы циклин зависимых киназ. К данным генам относятся CDKN1A и CDKN2C [36]. Связь гена CDKN1A с удлинением комплекса QRS отметили и другие исследователи [1]. Белок, кодируемый геном CDKN1A, связывает и ингибирует активность циклин-CDK2 или CDK4 комплексов и таким образом действует как регулятор клеточного цикла в фазе G1. В свою очередь экспрессия данного гена

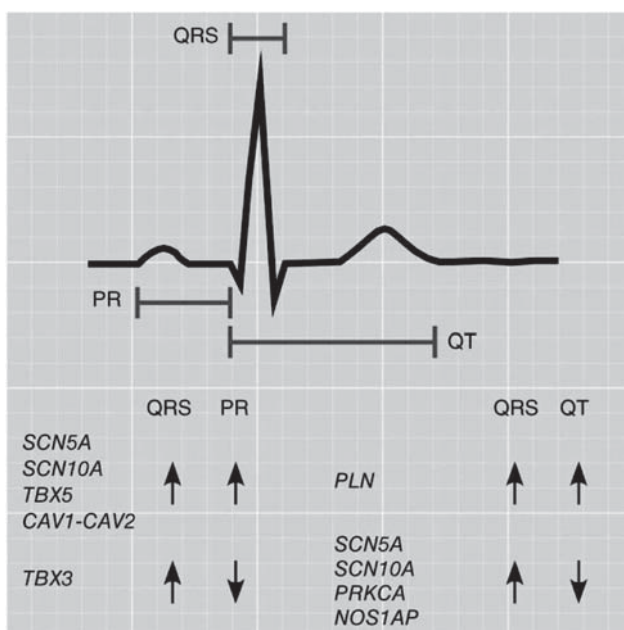
регулируется активностью ERBB2 (кодирует члена семьи EGF-рецептора тирозин киназ). ERBB2 жизненно необходим для развития сердца, а его лиганд нейрегулин-1 способствует образованию системы сердечной проводимости у мышей [45].

CDKN2C – член семьи ингибиторов циклин зависимых киназ, которые мешают активации киназы CDK. Таким образом, CDKN2C функционирует в качестве регулятора клеточного роста, управляя клеточным циклом G1 [36].

Длительность комплекса QRS положительно коррелирует как с интервалом PR ($r=0,09$), так и с интервалом QT ($r = 0,44$) [1].

Большинство локусов, которые влияют как на PR, так и на QRS интервалы (SCN5A, SCN10A, TBX5 и CAV1-2), делают это в согласованном порядке, то есть варианты, удлиняющие длительность интервала PR, также удлиняют продолжительность QRS комплекса. Исключением является регион, находящийся на 12 хромосоме. В данном регионе варианты в локусе TBX3 работают в согласованном порядке, тогда как в соседнем TBX3 – влияют противоположным образом [36].

В то же время, локусы SCN5A, SCN10A, PRKCA и NOS1AP влияют на интервалы QRS и QT разнонаправленно (то есть, варианты, которые продлевают интервал QRS, в то же время сокращают интервал QT). Исключение составляет локус PLN, где варианты работают в согласованном порядке [36].



Локусы, влияющие на электрофизиологические параметры сердца [36].

Полногеномные исследования ассоциаций интервала QT

Во время каждого сердцебиения происходит быстрое рассеивание электрического сигнала по всему сердцу, благодаря взаимодействию нескольких ионных токов. Данное действие генерирует скоординированные сокращения мышц, которые качают кровь. Сердечная реполяризация отражает процесс электрической активности, необходимый для того, чтобы подготовить сердце к следующему сокращению. Интервал QT является мерой продолжительности реполяризации миокарда. Продление интервала QT является фактором риска развития желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти. Экстремальные значения интервала QT приводят к развитию моногенных заболеваний (вызванных редкими мутациями в генах ионных каналов), таких как синдром удлиненного интервала QT (LQTS) и синдром укороченного интервала QT (SQTS) [46]. Эти мутации были выявлены у определенных семей и мало объясняли изменения длительности интервала QT или риск ВСС на популяционном уровне [47].

Первые GWAS, основанные на выборке лиц с экстремальными значениями длительности интервала QT, обнаружили, что общие варианты в гене NOS1AP влияют на общую вариабельность интервала QT [48]. Эта ассоциация подчеркивает важность вовлечения синтазы оксида азота в миокардиальную функцию, и была воспроизведена еще в нескольких исследованиях [49-51]. Ген NOS1AP кодирует адаптерный белок нейрональной синтазы оксида азота-1 – цитозольный белок, связывающий сигнальную молекулу nNOS. Он является регулятором циркулирования ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме [52].

Так как генетические варианты в NOS1AP объясняли 1% дисперсии длительности интервала QT, появилась необходимость в дополнительных полногеномных исследованиях ассоциаций.

В 2009 году появились публикации 2 групп исследователей, которые провели GWAS интервала QT в больших популяционных когортах. Были проанализированы данные геномов 15842 лиц из пяти когорт европейского происхождения [52] и проведены комбинированные GWA исследования 13 685 лиц из трех когорт европейского происхождения [53]. Данные исследования подтвердили ассоциацию гена NOS1AP с интервалом QT, а именно связь SNP rs10494366, а также обнаружили новые локусы в гене NOS1AP. Сильную ассоциацию проявлял SNP rs12143842 ($P=1.62 \times 10^{-35}$) [52] и ($P=8 \times 10^{-46}$) [53]. Также в локусе NOS1AP были обнаружены независимые вторичные сигналы:

Таблица 3

Ассоциация SNP локусов с интервалом QT

Параметры ЭКГ	SNP	Хр.	Ген	Локализация/Функция	Автор	Значение P
QT	rs10494366	1	NOS1AP	intron	[53]	5×10^{-30}
	rs12143842	1q	NOS1AP	upstream	[53] [52]	8×10^{-46} 1.62×10^{-35}
	rs12029454	1	NOS1AP	intron	[53]	6×10^{-28}
	rs16857031	1	NOS1AP	intron	[53]	3×10^{-23}
	rs4657178	1	NOS1AP	intron	[52]	1.02×10^{-22}
	rs3825214	12	TBX5	intron	[1]	9.5×10^{-8}
	rs2074238	11	KCNQ1	intron	[53]	3×10^{-16}
	rs12296050	11	KCNQ1	intron	[52]	8.52×10^{-9}
	rs2968863	7	KCNH2	-18,9 kb	[52]	3.79×10^{-9}
	rs4725982	7	KCNH2	downstream	[53]	6×10^{-9}
	rs11129795	3	SCN5A	3' UTR	[52]	3.67×10^{-8}
	rs12053903	3	SCN5A	intron	[53]	3×10^{-8}
	rs10919071	1	ATP1B1	intron	[52]	2.18×10^{-12}
	rs11970286	6	PLN	-189 kb	[52]	1.97×10^{-16}

rs4657178 ($P=1.02 \times 10^{-22}$) [52], rs12029454 ($P=6 \times 10^{-28}$) и rs16857031 ($P=3 \times 10^{-23}$) [53] (таблица 3).

Данные группы исследователей также выявили локусы внутри генов KCNQ1, KCNH2, SCN5A и KCNJ2 или рядом с ними. Эти гены ассоциируются с моногенным синдромом удлиненного интервала QT (LQTS). Гены KCNQ1, KCNH2 и KCNJ2 представляют собой гены калиевых каналов сердца. Для синхронизации сокращения миокарда, контроля и ограничения сердечной возбудимости необходима значительная продолжительность потенциала действия, которую поддерживают калиевые каналы. Они формируют исходящие реполяризующие ионные токи. Каналы данного типа полноценно работают только в результате взаимодействия α - и β -субъединиц, кодируемых разными генами [54].

Ген KCNQ1 кодирует α - субъединицу калиевого канала, обеспечивающего медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (I_{ks}) фазы реполяризации [54]. Гены KCNH2 и KCNJ2 кодируют α - субъединицу калиевого канала, обеспечивая быстрый компонент этого тока (I_{kr}). Большинство мутаций, описанных в этих генах, представляют собой миссенс-мутации, реализующиеся по типу «loss of function» (снижение функции), либо оказывают доминант-негативный эффект [54]. К развитию клинического фенотипа LQT3 приводят мутации в гене SCN5A, реализующиеся по типу «gain of function» (усиление функции) [54]. В результате таких мутаций нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток,

отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na⁺ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости [15].

Кроме того, были обнаружены ассоциации в ряде других локусов, в том числе локусов возле генов ATP1B1 и PLN, кодирующих белки, с хорошо изученными миокардиальными электрофизиологическими функциями [52, 53].

Ген ATP1B1 кодирует трансмембранный протеин, который играет решающую роль в поддержке движения Na⁺ и K⁺ через мембрану, регулируя тем самым электрическую возбудимость мышц [53].

Выводы

Обобщая вышеизложенные результаты, можно заключить, что для дальнейшего выяснения и лучшего понимания биологических путей сердечной проводимости необходимы функциональные генетические исследования. Кроме того, ресеквенирование генов-кандидатов может выявить как общие, так и редкие функциональные варианты, которые имеют большое влияние на сердечную проводимость. Вполне вероятно, что существует гораздо больше общих вариантов, которые коррелируют с переменными ЭКГ, и можно ожидать, что эти варианты будут вскоре открыты в крупных исследованиях и мета-анализах, что значительно расширит возможности оценки риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, выбор адекватной терапии и уточнение прогноза.

Библиография

1. Holm H., Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., et al., *Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration*. Net. Genet., 2010; 42: 117-122.

2. Palatini P., Julius S., *Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease*. Clin. Exp. Hypertens., 2004; 26: 637–644.
3. Bjornsson S. et al., *Samband hjartslattartidni, heilsufarsthatta, reykinga og danarmeina*. Laeknabladid, 1993; 79: 21–27.
4. Jouven X. et al., *Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death*. N. Engl. J. Med., 2005; 352:1951–1958.
5. Cheng S. et al., *Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block*. J. Am. Med. Assoc., 2009; 301: 2571–2577.
6. Desai A.D., et al., *Prognostic significance of quantitative QRS duration*. Am. J. Med., 2006; 119:600–606.
7. Newton-Cheh C., Guo C.Y., Wang T.J., et al., *Genome-wide association study of electrocardiographic and heart rate variability traits: the Framingham Heart Study*. BMC Med. Genet., 2007; 8 (Suppl. 1): S7.
8. Hanson B. et al., *Genetic factors in the electrocardiogram and heart rate of twins reared apart and together*. Am. J. Cardiol., 1989; 63: 606–609.
9. Havlik R.J., Garrison R.J., Fabsitz, R., Feinleib, M., *Variability of heart rate, P-R, QRS and Q-T durations in twins*. J. Electrocardiol., 1980; 13: 45–48.
10. Russell M.W., Law I., Sholinsky P., Fabsitz, R.R., *Heritability of ECG measurements in adult male twins*. J. Electrocardiol., 1998; 30: 64–68.
11. Li J. et al., *Familial aggregation and heritability of electrocardiographic intervals and heart rate in a rural Chinese population*. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 2009;14:147–152.
12. Mutikainen S. et al., *Genetic influences on resting electrocardiographic variables in older women: a twin study*. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 2009; 14: 57–64.
13. Benjamin E.J., et al., *Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop*. Circulation, 2009; 119: 606–618.
14. Schnabel R.B., et al., *Development of a risk score for atrial fibrillation (the Framingham Heart Study): a community-based cohort study*. Lancet, 2009; 373: 739–745.
15. Pfeufer A., C. van Noord, Marcianti K.D., et al., *Genome-wide association study of PR interval*. Net. Genet., 2010; 42: 153–159.
16. Chambers J.C., et al., *Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction*. Net. Genet., 2010; 42: 149–152.
17. Moskowitz I.P., et al., *A molecular pathway including Id2, Tbx5, and Nkx2-5 required for cardiac conduction system development*. Cell., 2007; 129:1365–1376.
18. Mori A.D., et al., *Tbx5-dependent rheostatic control of cardiac gene expression and morphogenesis*. Dev. Biol., 2006; 297: 566–586.
19. Hoogaars W.M., et al., *Tbx3 controls the sinoatrial node gene program and imposes pacemaker function on the atria*. Genes Dev., 2007; 21:1098–1112.
20. Gratton J.P., Bernatchez P., Sessa W.C., *Caveolae and caveolins in the cardiovascular system*. Circ. Res., 2004; 94:1408–1417.
21. Engelman J.A., et al., *Molecular genetics of the caveolin gene family: implications for human cancers, diabetes, Alzheimer disease, and muscular dystrophy*. Am. J. Hum. Genet., 1998; 63:1578–1587.
22. Moon S.Y., Zheng Y., *Rho GTPase-activating proteins in cell regulation*. Trends Cell Biol., 2003; 13:13–22.
23. Su Z.J., et al., *A vascular cell-restricted RhoGAP, p73RhoGAP, is a key regulator of angiogenesis*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004; 101:12212–12217.
24. Kurabayashi M., Tsuchimochi H., Komuro I., Takaku F., Yazaki Y., *Molecular cloning and characterization of human cardiac alpha- and beta-form myosin heavy chain complementary DNA clones. Regulation of expression during development and pressure overload in human atrium*. J. Clin. Invest., 1988; 82: 524–531.
25. Mahdavi V., Chambers A.P., Nadal-Ginard B., *Cardiac alpha- and beta-myosin heavy chain genes are organized in tandem*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984; 81: 2626–2630.
26. Franco D., Lamers W.H., Moorman A.F., *Patterns of expression in the developing myocardium: towards a morphologically integrated transcriptional model*. Cardiovasc. Res., 1998; 38: 25–53.
27. Lompré A.M., Nadal-Ginard B., Mahdavi V., *Expression of the cardiac ventricular alpha- and beta-myosin heavy chain genes is developmentally and hormonally regulated*. J. Biol. Chem., 1984; 259: 6437–6446.
28. Herron T.J., McDonald K.S., *Small amounts of alpha-myosin heavy chain isoform expression significantly increase power output of rat cardiac myocyte fragments*. Circ. Res., 2002; 90: 1150–1152.
29. Carniel E., et al., *Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy*. Circulation, 2005; 112: 54–59.
30. Ching Y.H., et al., *Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect*. Nat. Genet., 2005; 37:423–428.
31. Kashani A., Barold S., *Significance of QRS Complex Duration in Patients With Heart Failure*. J. Am. Coll. Cardiol., 2005; 46:2183–2192.
32. Desai A.D., et al. *Prognostic significance of quantitative QRS duration*. Am. J. Med., 2006; 119: 600–606.
33. Elhendy A., Hammill S.C., Mahoney D.W., Pellikka P.A., *Relation of QRS duration on the surface 12-lead electrocardiogram with mortality in patients with known or suspected coronary artery disease*. Am. J. Cardiol., 2005; 96: 1082–1088.
34. Oikarinen L., et al., *QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study*. Hypertension, 2004; 43: 1029–1034.

35. Busjahn A., et al., *QT interval is linked to 2 long-QT syndrome loci in normal subjects*. *Circulation*, 1999; 99: 3161–3164.

36. Sotoodehnia N., Isaacs A., et al., *Common variants in 22 loci are associated with QRS duration and cardiac ventricular conduction*. *Net. Genet.*, 2010; 42: 1068–1076.

37. Braz J.C., et al., *PKC-alpha regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure*. *Nat. Med.*, 2004; 10:248–254.

38. Wei L., Hanna A.D., Beard N.A., Dulhunty A.F., *Unique isoform-specific properties of calsequestrin in the heart and skeletal muscle*. *Cell Calcium*, 2009; 45: 474–484.

39. Priori S.G., et al., *Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*. *Circulation*, 2002; 106: 69–74.

40. Meurs K.M., et al., *Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of Striatin in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. *Hum. Genet.*, 2010; 128:315–324.

41. Singh R., et al., *Tbx20 interacts with smads to confine tbx2 expression to the atrioventricular canal*. *Circ. Res.*, 2009; 105: 442–452.

42. Posch M.G., et al., *A gain-of-function TBX20 mutation causes congenital atrial septal defects, patent foramen ovale and cardiac valve defects*. *J. Med. Genet.*, 2009; 47: 230–235.

43. Reamon-Buettner S.M., et al., *A functional genetic study identifies HAND1 mutations in septation defects of the human heart*. *Hum. Mol. Genet.*, 2009; 18:3567–3578.

44. Breckenridge R.A., et al., *Overexpression of the transcription factor Hand1 causes predisposition towards arrhythmia in mice*. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2009; 47: 133–141.

45. Besson A., Yong, V.W., *Involvement of p21(Waf1/Cip1) in protein kinase C alpha-induced cell cycle progression*. *Mol. Cell. Biol.*, 2000; 20:4580–4590.

46. Svati H.S., Geoffrey S.P., *Genetics of cardiac repolarization*. *Net. Genet.*, 2009; 41: 388–389.

47. Splawski I., et al., *Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2*. *Circulation*, 2000; 102:1178–1185.

48. Arking D.E., et al., *A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization*. *Nat. Genet.*, 2006; 38:644–651.

49. Aarnoudse A.J., et al., *Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study*. *Circulation*, 2007; 116:10–11.

50. Post W., et al., *Associations between genetic variants in the NOS1AP (CAPON) gene and cardiac repolarization in the old order Amish*. *Hum. Hered.*, 2007; 64:214–219.

51. Tobin M.D., et al., *Gender and effects of a common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP on cardiac repolarization in 3761 individuals from two independent populations*. *Int. J. Epidemiol.*, 2008; 37:1132–1141.

52. Pfeufer A., Sanna S., Arking D.E., et al., *Common variants in ten loci modulate QT interval duration in the QTSCD study*. *Nat. Genet.*, 2009; 41:407–414.

53. Newton-Cheh C., Eijgelsheim M., Rice K., et al., *Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study*. *Nat. Genet.*, 2009; 41:399–406.

54. Ревишвили А.Ш. с соав., *Опыт применения методов ДНК-диагностики в лечении больных с синдромом удлиненного интервала QT*. *ВА*, 2006; 42:28–34.

Rezumat

Parametrii electrocardiografici (ECG) servesc drept indicatori ai funcționării sistemului de conducere cardiac. Dereglările acestui sistem duc la fibrilație atrială, bradiaritmii care pun viața în pericol, de exemplu blocajul cardiac, tahiaritmii – fibrilație ventriculară și moarte subită cardiacă. Înțelegerea contribuției genetice la conducerea cardiacă este importantă pentru clarificarea căilor biologice care duc la aceste devieri. Pentru a identifica variantele genetice ale caracterelor cantitative, cum sunt intervalele ECG, pot fi utilizate studiile de asociere largă a genomului (GWAS). Acest articol descrie genele și variantele lor, care afectează conducerea cardiacă, identificate prin intermediul GWAS.

Summary

Electrocardiographic measures (ECG parameters) are indicative of the function of the cardiac conduction system. The dysfunctions of this system lead to atrial fibrillation, life-threatening bradyarrhythmias, such as heart block, tachyarrhythmias, such as ventricular fibrillation and sudden cardiac death. Understanding the genetic contribution to cardiac conduction is important to clarify the biological pathways to lead to data breaches. To identify the genetic variants of quantitative traits, such as ECG intervals, can be used genome-wide association study (GWAS). This article describes genes and their variants identified by the GWAS, affecting cardiac conduction.

Резюме

Электрокардиографические меры (параметры ЭКГ) свидетельствуют о функции проводящей системы сердца. Нарушения в данной системе приводят к фибрилляциям предсердий, к жизнеугрожающим брадиаритмиям, таким как блокада сердца, тахиаритмиям – фибрилляция желудочков и к внезапной сердечной смерти. Понимание генетического вклада в сердечную проводимость важно для выяснения биологических путей, приводящих к данным нарушениям. Для идентификации генетических вариантов количественных признаков, таких как интервалы ЭКГ, могут быть использованы полногеномные исследования ассоциаций (GWAS). В данной статье описаны гены и их варианты, выявленные с помощью GWAS, влияющие на сердечную проводимость.

CONCENTRAȚIA PLASMATICĂ A APOLIPOPROTEINELOR A ȘI B LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Natalia Caproș, dr. în medicină, conf. univ.,
USMF “Nicolae Testemițanu”,
Clinica Medicală nr. 1

Actualitatea temei

Ateroscleroza și consecințele ei mai frecvente – cardiopatia ischemică, infarctul miocardic (IM) și accidentul cerebral – sunt și vor fi și în următorii cel puțin 20 de ani principala cauză de moarte a populației de pe glob. Ponderea bolilor cardiovasculare (BCV) în structura morbidității și a mortalității generale a atins cote majore și în Republica Moldova. Astfel, în 2010 BCV au determinat 56.2% din mortalitatea generală [1].

Hiperlipidemia este una dintre cauzele principale de apariție a aterosclerozei. Multiple studii epidemiologice au demonstrat existența unei corelații directe între colesterolemie și incidența evenimentelor cardiovasculare, acestea din urmă fiind observate atât la persoane relativ sănătoase, cât și la persoanele cu antecedente cardiovasculare [2]. Dovezile în favoarea faptului că scăderea colesterolului plasmatic reduce riscul cardiovascular sunt inechivoce. Cu cât riscul este mai mare, cu atât și beneficiile sunt mai mari.

Istoricul asocierii dintre riscul cardiovascular și colesterol cunoaște mai multe etape. La început s-a vorbit doar de colesterolul total ca fiind principalul factor de risc lipidic. O scădere cu 10% a colesterolului plasmatic total este urmată de o reducere cu 25% a incidenței bolii coronariene după 5 ani. Apoi atenția cercetătorilor a fost concentrată asupra colesterolului lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-C) și mai târziu – asupra relației lor, ca predictorii independenți în apariția unor evenimente cardiovasculare. Chiar dacă relația dintre nivelul scăzut al HDL-C și riscul cardiovascular este puternică, datele obținute din studii nu permit definirea unei valori-țintă a HDL-C.

Având în vedere dificultatea farmacologică de a crește HDL (în momentul disponibilității acidului nicotinic doar în forme de eliberare rapidă), atenția este concentrată asupra colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C), calculat prin faimoasa formulă a lui Friedewald. LDL-colesterolul este identificat drept țintă principală a terapiei hipolipemiente și o scădere a LDL-C de 1 mmol/l se însoțește de reducerea cu 20% a evenimentelor coronariene [3].

În cele din urmă, relativ recent studiile au reorientat atenția asupra proteinelor de transport de lipide plasmatică – apolipoproteinele. Pe parcursul ultimilor ani, interesul cercetătorilor a fost concentrat pe importanța apolipoproteinelor pe mecanismul lor de acțiune și asocierea lor cu severitatea procesului aterosclerotic [4]. Se acumulează date noi, care vorbesc în favoarea apolipoproteinelor ca markeri de risc cardiovascular fiind factori mult mai informativi decât lipidele convenționale [5-7].

Scopul studiului a fost evaluarea concentrației apolipoproteinelor A și B la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.

Material și metodă

Am inclus în studiu 200 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, 180 de bărbați și 20 de femei, vârsta medie a cărora a alcătuit în medie 47.1 ± 6.4 ani. Diagnosticul clinic final a fost confirmat prin prezența acceselor de dureri toracice sugestive ischemiei acute de miocard, confirmate prin modificări electrocardiografice caracteristice evolutive prin nivelul enzimelor cardiace.

Pentru fiecare pacient s-au înregistrat antecedentele patologice familiale și personale, statutul de fumător, ECG, tensiunea arterială, evaluarea prezenței și gradului obezitității în baza valorilor indicelui masei corporale (IMC). S-au prelevat probe de sânge pentru determinarea enzimelor cardiace, glicemiei și profilului lipidic, care au inclus: colesterolul total, HDL-C, LDL-C, trigliceride (TG), apolipoproteinele apoA-I, apoB și raportul lor. Criterii de excludere au fost hipercolesterolemia primară și administrarea anterioară a unui tratament hipolipemiant.

Rezultate și discuții

În baza variantei de evoluție clinică, la pacienți s-a confirmat: angor pectoral instabil la 180 și infarct miocardic acut (IMA) – nonQ – la 20 pacienți. Modificările electrocardiografice caracteristice evolutive (subdenivelare de segment ST, inversia undei T) și pozitivarea enzimelor cardiace (tropinei și creatin-fosfokinazei) la 20 de pacienți au asigurat definitivarea diagnosticului de IMA-nonQ la 20 de pacienți. Semnele insuficienței cardiace gr. II-III NYHA au fost prezente la 120 (60.0%) de bolnavi.

Greutatea medie a pacienților a constituit 79.0 ± 0.9 kg, variind între 54 și 110 kg. Valoarea medie a IMC, calculat pentru întregul lot, a fost de 28.5 ± 0.4 , indicând o supraponderabilitate generală. Deși greutatea medie a bărbaților a fost mai mare decât cea a femeilor (83.2 ± 1.0 kg vs. 75.0 ± 1.3 kg, $p < 0.001$), în categoria valorii mărite a IMC nu s-au relevat deosebiri statistice semnificative între sexe (35.0 % vs 32.4%, $P > 0.05$). Cercetarea ulterioară a acestui indice a arătat că printre femei au predominat pacientele supraponderale

(44.0% versus 33.2 %, $p < 0.01$), bărbații prezentând mai des grad divers de obezitate.

Angina pectorală stabilă CF II-III în istoricul bolii era prezentată preponderent de pacienții cu infarct miocardic în anamneză. Infarct miocardic în antecedente au suportat 140 (70.0%) de pacienți. Istoric medical de hipertensiune arterială (HTA) au avut 90 (45.0%) de bolnavi, durata medie a bolii fiind de 10.9 ± 0.4 ani, la bărbați fiind mai lung decât la femei – 12.0 ± 0.6 ($p < 0.01$), cu diapazonul 1-25 ani. Prezența HTA gr. II a fost depistată la 122 (51.1 %) bolnavi și valori de HTA gr. III – la 51 (25.5 %). Diabet zaharat (DZ) în istoricul bolii au prezentat 55 (27.5 %) pacienți. Mai frecvent DZ a fost întâlnit la femei (18.1% vs 12.4%, $p < 0.05$). Statutul de fumător a fost apreciat la 45 (22.5%) de pacienți. Boală cerebrovasculară în anamneză au semnalat 24 (12.0%) bolnavi din lotul general. Accidentul cerebrovascular a fost prezent în anamneză la 14 (7.0%) persoane, ceva mai frecvent la femei decât la bărbați (6.4% vs 4.3%).

Profilul lipidic (figura 1) a fost efectuat la toți 200 de pacienți incluși în studiu. Valoarea de colesterol total a variat de la 2.8 mmol/l (nivel minimal) până la 6.7 mmol/l (nivel maximal). Am depistat 142 (76.0%) pacienți cu nivel de colesterol total optim (< 5.2 mmol/l), 30 (15.0%) cu nivel la limita superioară (5.2–6.2 mmol/l) și 28 (14.0%) persoane cu nivel înalt.

Nivelul de LDL-C a fluctuat de la 0.9 până la 4.2 9 mmol/l în lotul general, astfel am investigat 137 (68.5%) pacienți cu nivelul optimal (< 2.6 mmol/l), 28 (14.0%) cu nivel aproape optimal (2.6–3.4 mmol/l), 15 (7.5%) la limita superioară (3.4–4.1 mmol/l) și 20 (10.0%) persoane cu LDL-C înalt (4.1–4.9 mmol/l).

Concentrația de HDL- colesterol a oscilat de la

0.6 mmol/l (nivel minimal) până la 1.5 mmol/l (nivel maximal). După analizarea rezultatelor, am estimat că 96 (48.0%) pacienți au avut nivel scăzut (< 1 mmol/l) de HDL-C, iar 104 (52.0%) persoane – nivel optimal (1–1.6 mmol/l).

În ceea ce privește valoarea de trigliceride, 124 (62.0%) de pacienți au avut nivel optimal (< 1.7 mmol/l), 40 (20.0%) – la limita superioară (1.7–2.2 mmol/l) și 38 (19.0%) persoane au avut nivel înalt (2.3 – 5.6 mmol/l).

Nivelul de apoA (figura 2) a variat de la 92.2 până la 184.5 mg/dl în lotul total, astfel am estimat 84 (42.0%) pacienți cu nivelul de apo A scăzut (< 120 mg/dl) și 116 (58.0%) – cu nivel optimal (120.0–190.0 mg/dl).

Nivelul de apoB a oscilat de la 57.2 până la 193.6 mg/dl, astfel am înregistrat 32(16.0%) pacienți cu nivelul de apoB optimal (< 80.0 mmol/l), 82 (41,0%) cu nivel aproape optimal (80.0–100.0 mg/dl), 56 (28.0%) cu limita superioară a apoB (100.0–155.0 mg/dl) și 28 (14.0%) persoane cu apoB înalt (> 155 mg/dl).

Valoarea raportului apoB/apoA (figura 3) a variat de la 0.37 (nivel minimal) până la 1.36 (nivel maximal). În lotul general am depistat 58 (29.0%) pacienți cu nivelul raportului apoB/apoA optimal (< 0.7), 48 (24.0%) cu nivel de risc moderat la valori ale raportului > 0.7 , 34 (17.0%) cu risc înalt la înregistrarea raportului > 0.9 și 94 (47.0%) persoane cu risc cardiovascular foarte înalt, la valoarea raportului de peste 1.0, mai frecvent evaluat la bărbați decât la femei (40.2 % vs. 30.8 %, $p < 0.01$).

Este important de menționat că la pacienții cu infarct miocardic non-Q recent sau cu prezența lui în anamneză au fost estimate valori ale raportului

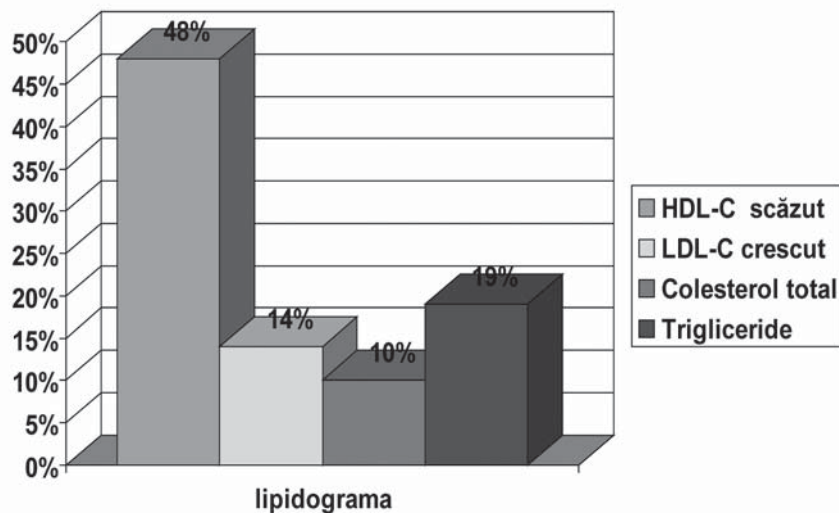


Figura 1. Profilul lipidic la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.

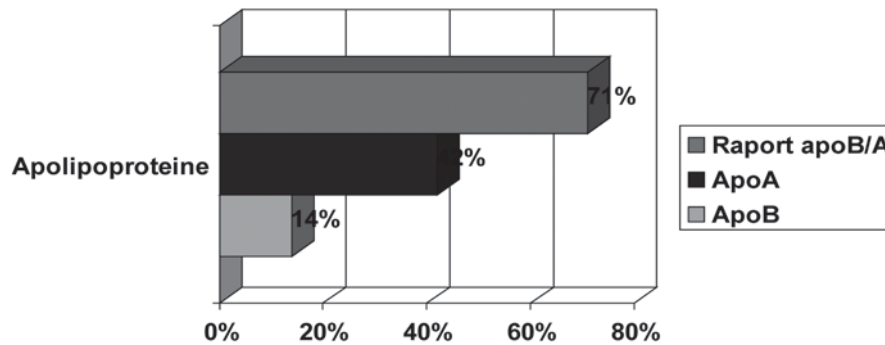


Figura 2. Concentrațiile apolipoproteinelor A și B și raportul lor la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.

apoB/apoA > 0,9 și risc cardiovascular înalt sau foarte înalt.

Apolipoproteinele (apo) sunt elementele determinante ale rolului lipoproteinelor din punct de vedere structural și funcțional. Plasma umană conține numeroase apolipoproteine. Au fost identificate 7 clase de apolipoproteine (de la apoA la ApoG), unele dintre ele fiind împărțite în subtipuri:

- apoA (apo A-I- apo A-VI),
- apoB (apoB48 și apoB 100),
- apoC (apo CI-apoCIV),
- E (apoE2-apoE4),
- D, H și L.

Apolipoproteinele sunt produse în ficat și intestin. Sinteza acestora în intestin este reglementată în principal de conținutul de grăsime al dietei. Sinteza apolipoproteinei în ficat este controlată de o serie de factori, inclusiv compoziția dietetică, hormoni (insulina, tiroxina, estrogeni, androgeni), consumul de alcool și medicamente [5-7].

Apolipoproteinele au și diferite alte funcții decât transportul lipidelor. Unele servesc la recunoașterea tipurilor de receptori cu care lipoproteinele pot să se unească, pe când altele cresc activitatea enzimelor lipoprotein-specifice sau pot îndeplini funcție enzimatică. În linii generale, rolul apolipoproteinelor în metabolismul lipidic este de a menține integritatea

structurală a lipoproteinelor, servind drept cofactori în reacții enzimaticе, acționând drept liganzi pentru receptorii lipoproteici.

ApoA I, II, IV sunt constituenți ai HDL, sunt esențiale în menținerea structurii HDL și au funcții enzimaticе. Apoproteina AI are un rol-cheie în metabolismul lipidic. În funcție de conținutul de lipide, apoAI poate adopta una dintre cele patru conformații distincte, inclusiv:

- ApoAI liberă de lipide (asociată fosfolipidelor),
- ApoAI pe pre-beta-HDL (asociată colesterolului),
- ApoAI pe HDL discoidale (activarea LCAT),
- ApoAI pe HDL sferice (asociată receptorilor tip BI și HDL).

Plasticitatea conformațională într-adevăr permite apoAI să îndeplinească mai multe funcții, care reglementează direct formarea, maturizarea, transportul HDL și metabolismul lipidelor. ApoA-I nu conține particule aterogene și în cele mai multe cazuri reflectă numai partea ateroprotectoare a metabolismului. Ea stimulează lecitin-colesterol-acetiltransferaza, enzima ce esterifică colesterolul liber în plasmă. Lipsa apoAI se asociază cu o intensificare exagerată a procesului aterosclerotic, în special la nivel coronarian. Numai apoAI poate media efluxul macrofagal

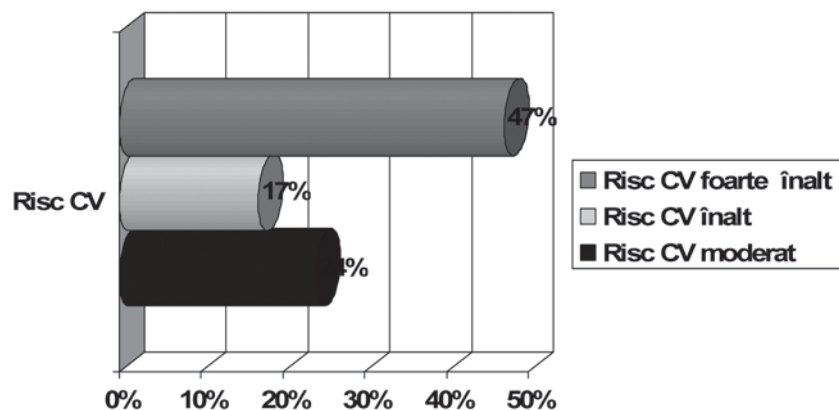


Figura 3. Stratificarea pacienților din studiu conform valorilor raportului apoB/apoA și riscului cardiovascular.

lipidic din leziunile aterosclerotice. ApoA-I pot capta excesul de colesterol din celulele periferice și să-l transfere în ficat, prin particulele de HDL. ApoA-I manifestă, de asemenea, efecte antiinflamatorii și antioxidante [5-9].

Apolipoproteină A-IV este o proteină inițial izolată ca o componentă a lipoproteinelor, formată la nivelul intestinelor. La intrarea în plasmă din vasele limfatice intestinale umane apoA-IV disociază rapid din chilomicroni și se asociază cu HDL sau există ca o parte liberă de lipide – apoA-IV. Acest lucru ridică posibilitatea apoA-IV să poată îndeplini funcții distincte în metabolismul lipoproteinelor. ApoA-IV a fost postulată pentru a îndeplini diverse funcții, inclusiv participarea la transportul invers al colesterolului, inhibarea proceselor inflamatorii și reglementarea ingestiei de alimente.

Proprietățile antiaterogenice ale apoA-I au fost recent documentate [10]. Studii pe pacienți cu ateroscleroza coronariană dovedită angiografic în Italia și Germania au raportat că deficiența apoAI poate duce la ateroscleroză prematură în asociere cu factorii cardiovasculari de risc adițional [11]. Barter P.J. și Rye K.A. au afirmat că apoA este un predictor de risc pertinent și important în baza modalității multiple de acțiune patofiziologică [12]. Reducerea valorii de apoA-I s-a dovedit a fi un factor de risc pentru infarctul miocardic în studiul mare prospectiv AMORIS în baza datelor din registrul studiului, efectuat în Stockholm [5].

Luc G et al. de asemenea au constatat că apoA-I este un marker prospectiv de risc, mai util decât ar fi alte apolipoproteine [13]. În studiul VA-HIT (*VA HDL Intervention Trial*), Asztalos B.F. et al. au raportat că profilul subpopulației de HDL cu un nivel scăzut de α -1 și α -2 a fost asociat cu risc crescut de evenimente cardiovasculare [14]. Corsetti J. et al. [15] a concluzionat că la pacienții cu IM nondiabetici scăderea de HDL poate contribui la un risc crescut de IM recurent, îndeosebi în prezența concentrațiilor mărite de proteină C-reactivă și TG.

Din familia apolipoproteinelor B, una dintre ele cu rol bine definit este notată apoB100. Aceasta este sintetizată la nivelul ficatului și intră în componența lipoproteinelor LDL, VLDL, IDL. ApoB este o proteină multifuncțională și are rolul principal în sistemul apolipoproteinelor. Studiile asupra apoB au relevat aspecte importante în privința funcției de bază a apoB, cum ar fi: culegerea și secreția lipoproteinelor ce conțin colesterol și trigliceride [16]. Prin intermediul apoB, lipoproteinele se fixează de receptorii pentru LDL, existenți la nivelul ficatului. În cele mai multe condiții, mai mult de 90% din totalul de apoB

în sânge se găsește în LDL. În cazurile în care concentrația de LDL-C este în limite normale sau scăzută, nivelul ridicat de apoB poate indica un număr crescut de sd-LDL, care sunt particulele cele mai aterogene. Acestea sunt ușor oxidabile și promotoare de răspuns inflamator și creștere a plăcilor aterosclerotice [5-9]. ApoB conține particule, cum ar fi VLDL și IDL, ce pot crește, de asemenea, riscul de aterotromboză prin inhibarea sistemului fibrinolitic și prin stimularea producției de citokine și reacții inflamatorii.

Sniderman A. et al. [16] au făcut comentarii excelente din studiile timpurii, indicând că fracția apoB și/sau apoA-I este un factor de risc pentru BCV și manifestările lor. Talmud P.J. et al. [17] au urmărit 2508 de bărbați pe o perioadă de 6 ani și 163 dintre ei au suferit evenimente coronariene. Raportul ApoB/apoA a fost asociat cel mai puternic cu riscul cardiovascular, comparativ cu efectele LDL-C și HDL-C asupra acestui risc. În 10 ani de urmărire a factorilor de risc în studiul ARC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), apoB, măsurat la 12 339 de participanți de vârstă mijlocie, a fost un indice de risc semnificativ, ca și alte fracții lipidice [18]. Metaanalizele precedente au sugerat nivelul plasmatic mai mare al apoB la subiecții cu infarct miocardic (1.12 ± 0.57 vs 0.86 ± 0.27 g/l, $p=0.0001$), iar cel al apoA-I – mai redus (1.31 ± 0.47 vs 1.40 ± 0.39 g/l, $p=0.101$). În prezent, apolipoproteinele B și A-I pot fi considerate un mijloc de evaluare a riscului cardiovascular, valoarea lor predictivă fiind mult mai informativă sau superioară celei obținute prin măsurarea factorilor convenționali de risc [19].

Rezultatele studiilor prospective, inclusiv AMORIS [5], ULSAM [20] și MONICA / Kora [21], indică faptul că raportul apoB / apoA-I este un indice de risc predictiv de infarct miocardic, nonfatal sau fatal. Rezultatele agregate, de asemenea, sugerează că acest raport, în aproape toate cazurile, este mai util decât valoarea LDL-C folosit convențional. Metaanaliza privind raportul apoB/apoA-I, efectuată de către Thompson A. și Danesh J. [22], oferă sprijin pentru utilizarea raportului apoB/apoA-I ca marker de risc pentru un viitor IM.

Aceste concluzii sunt puternic susținute de constatările majore ale studiului INTERHEART [6], un studiu de caz-control, care a arătat că în toate 52 de țări incluse în evaluare, raportul apoB/apoA-I a fost cel mai persistent în explicarea riscului de infarct miocardic acut și că acest indice a fost cel mai răspândit factor de risc din factorii de risc convenționali, indiferent de vârstă, sex, etnie și alte lipide sau raporturi lipidice. Acest concept a fost sprijinit în continuare de multiple studii, care au constatat relația semnificativă între valoarea înaltă a raportului apoB/apoA-I și accidentul vascular cerebral, precum și alte manifestări

de boli aterosclerotice, cum ar fi insuficiența cardiacă [20] (AMORIS, ULSAM), anevrisme aortice [5] (AMORIS) și insuficiență renală [23]. În plus, ateroscleroza coronariană, definită angiografic [24], și scorul de calciu al arterelor coronare [25], grosimea intimei-mediei a arterelor carotide [26] și disfuncția endotelială [27] – toate corelează cu un nivel înalt al raportului apoB/apoA-I. Raportul apoB/apoA-I înalt prezice, de asemenea, riscul de progresie a plăcilor carotidiene [27].

În baza mai multor studii prospective, în special AMORIS [5] și INTERHEART [6], autori au definit prezența riscul cardiovascular moderat la valori ale raportului apoB/apoA > 0.7. La acest nivel al raportului apoB/apoA I, riscul cardiovascular practic s-a dublat în comparație cu valoarea raportului apoB/apoA < 0.7 în mai multe populații europene [5, 6]. Datele studiului autorilor Wallenfelt K. et al. [26] indică faptul că riscul progresează atunci când se înregistrează raportul apoB/apoA-I > 0,9 și foarte înalt când acest raport este peste 1,0. Echilibrul dintre apoB și apoA-I, adică raportul apoB/apoA-I, completează riscul cardiovascular; cu cât mai mare este rata, cu atât mai mare este riscul.

Există unele studii longitudinale, axate pe efectul statinelor, care au arătat că raportul apoB/apoA-I este un indice mai stabil decât LDL-C în precizarea rezultatelor în timpul tratamentului hipolipemiant [31]. Rezultatele studiilor TNT (*Treating to New Targets*) [28] și IDEAL (*Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering*) confirmă faptul că valorile raportului apoB/apoA-I pentru aprecierea efectului hipolipemiant sunt mai utile decât LDL-C [29].

Un rezultat similar a fost observat la pacienții înrolați în studiul CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabet Study*). Autorii susțin că ținta tratamentului hipolipemiant include reducerea de preferință a raportului apoB/apoA-I la valoarea < 0,7 sau chiar la nivel mai mic, în cazul în care pacienții sunt cu risc cardiovascular mare [30], astfel cum a arătat și studiul recent ASTEROID [31], care relatează că raportul ApoB/apoA ar putea fi un indice simplu de risc cardiovascular în screeningul pacienților asimptomatici și în timpul tratamentului hipolipemiant. Există, de asemenea, o serie de motivații pentru adoptarea raportului apoB/apoA-I în practica clinică. Multe cercetări au arătat că raportul apoB/apoA poate fi un predictor de dezvoltare a leziunilor de organ.

Într-un studiu al populației japoneze, ateroscleroza coronariană a fost depistată angiocoronarografic la persoanele cu următorii factori de risc independenți: vârsta, raportul apoB/apoA-I, HTA, DZ și fumatul. Aceste afirmații au fost confirmate cu rezultatele

studiului iranian Rahmani M. et al. [32]. Un studiu francez a confirmat utilitatea măsurării apoB prin asocierea lui cu creșterea scorului calciului coronar, estimat prin tomografie computerizată. Grosimea intima-media a arterelor carotide, măsurată prin tehnica de ultrasunet, a fost studiată la persoane cu sindrom metabolic de autorii suedezi [26]. Ei au sugerat că valoarea acestui raport apoB/apoA-I > 0,74 indică riscul de progresie a aterosclerozei. În studiul NOMAS (*Northern Manhattan Study*) concentrația crescută de apoB a fost, de asemenea, asociată cu riscul de plăci carotidiene multiple. Raportul apoB/apoA a avut o corelație semnificativă cu mărimea plăcilor aterosclerotice carotidiene [33].

Spre deosebire de unele neajunsuri în măsurarea lipoproteinelor ca indici lipidici, există mai multe avantaje în măsurarea apoB și apoA-I. ApoB și apoA-I sunt măsurate direct prin tehnici standardizate (metoda turbidimetrică) și validate la nivel internațional. Raportul apoB/apoA reflectă echilibrul de transport al colesterolului într-un mod simplu. Valoarea raportului apoB/apoA-I mai mare indică creșterea concentrației colesterolului circulant plasmatic și acest colesterol urmează să fie depus în peretele arterial, promovând aterogeneza și riscul de evenimente cardiovasculare [5, 6]. Nivelul raportului apoB/apoA-I scăzut indică efluxul colesterolului și un risc de evenimente cardiovasculare mai mic. Van Lennep et al. [46] au studiat 675 de bărbați și 173 de femei cu boală coronariană demonstrată angiografic, care după tratamentul cu pravastatină au atins valori reduse ale raportului apoB/apoA și o regresie a plăcilor coronare și reducerea evenimentelor cardiovasculare cu > 30% [34].

Concluzie

Patternul nivelului plasmatic înalt al raportului apoB/apoA-I reprezintă un factor important de risc cardiovascular pentru pacienții coronarieni, ce furnizează informații suplimentare față de cele obținute prin evaluarea profilului lipidic de rutină.

Bibliografie

1. Pașaportul IMSP. Indicatorii preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare pe anii 2009-2010. www.ms.md.
2. Law M., Singh D., *Lipid lowering may reduce major cardiovascular events, regardless of pre-treatment cholesterol levels*. Lancet, 2005; 366 (9493): 1267-1278.
3. *Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text*. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 2006.
4. *CVD Prevention in clinical practice* (European Guidelines on). ESC Clinical Practice Guidelines. Cardiovascular Disease Prevention-Risk Assessment and Management, 2007.

5. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. *Inflammatory markers, lipoprotein components and risk of major cardiovascular events in 65,005 men and women in the ApolipoproteinMortalityRISK study (AMORIS)*. *Atherosclerosis*, 2010; 213(1):299-305.
6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet*, 2004; 364: 937-952.
7. Marcovina S., Packard C.J., *Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels*. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 437-446.
8. Schlitt A., Blankenberg S., Bickel C. et al., *Prognostic value of lipoproteins and their relation to inflammatory markers among patients with coronary artery disease*. *Int. J. Cardiol.*, 2005; 102: 477-485.
9. Barter P.J., Rye K.-A., *The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk*. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 447-454.
10. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M. et al., *Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial*. *J. Am. Med. Assoc.*, 2003; 290: 2292-2300.
11. Valero R., Lorec A.-M., Paganelli F. et al., *Fasting apoprotein B-48 and coronary artery disease in a population without frank fasting hypertriglyceridemia*. *Metabolism*, 2005; 54: 1442-1447.
12. Barter P.J., Rye K.-A., *The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk*. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 447-454.
13. Luc G., Bard J.-M., Ferrières J. et al., *Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study*. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1155-1161.
14. Asztalos B.F., Horvath K.V., McNamara J.R., Roheim P.S., Rubinstein J.J., Schaefer E.J. *Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients*. *Atherosclerosis* 2002; 164: 361-369.
15. Corsetti J.P., Zareba W., Moss A.J., Rainwater D.L., Sparks C.E. *Elevated HDL is a risk factor for recurrent coronary events in a subgroup of non-diabetic postinfarction patients with hypercholesterolemia and inflammation*. *Atherosclerosis*, 2008 Jan;196(1):461-468.
16. Sniderman A.D., St-Pierre A., Cantin B., Dagenais G.R., Deprés J.-P., Lamarche B., *Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk*. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 91: 1173-1177.
17. Talmud P.J., Hawe E., Miller G.J., Humphries S.E., *Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1918-23.
18. Sharrett A.R., Ballantyne C.M., Coady S.A. et al., *Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Circulation*, 2001; 104: 1108-1113.
19. Kim B.J., Hwang S.T., Sung K.C. et al., *Comparison of the relationships between serum apolipoprotein B and serum lipid distributions*. *Clin. Chem.* 2005; 51: 2257-2263.
20. Dunder K., Lind L., Zethelius B., Berglund L., Lithell H., *Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)*. *Am Heart. J.*, 2004; 148: 596-601.
21. Meisinger C., Loewel H., Mraz W., Koenig W. *Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study*. *Eur. Heart. J.*, 2005; 26: 271-278.
22. Thompson A., Danesh J., *Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies*. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 481-492.
23. Batista M.C., Welty F.K., Diffenderfer M.R. et al. *Apolipoprotein A-I, B-100, and B-48 metabolism in subjects with chronic kidney disease, obesity, and the metabolic syndrome*. *Metabolism*, 2004; 53: 1255-1261.
24. Horimoto M., Hasegawa A., Ozaki T., Takenaka T., Igarashi K., Inoue H., *Independent predictors of the severity of angiographic coronary atherosclerosis: the lack of association between impaired glucose tolerance and stenosis severity*. *Atherosclerosis*, 2005; 182: 113-119.
25. Simon A., Chironi G., Gariépy J., Del Pino M., Levenson J., *Differences between markers of atherogenic lipoproteins in predicting high cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in asymptomatic men*. *Atherosclerosis*, 2005;179:339-344.
26. Wallenfeldt K., Bokemark L., Wikstrand J., Hulthe J., Fagerberg B. *Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men*. *Stroke*, 2004; 35: 2248-2252.
27. Sebestjen M., Zegura B., Videcnik V., Keber I. *Determinants of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in combined hyperlipidemia*. *Coron. Artery. Dis.*, 2005; 16: 175-180.
28. Kastelein J.J., van der Steeg W.A., Holme I., Gaffney M., Cater N.B., Barter P., Deedwania P., Olsson A.G., Boekholdt S.M., Demicco D.A., Szarek M., LaRosa J.C., Pedersen T.R., Grundy S.M.; TNT Study Group; IDEAL Study Group. *Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment*. *Circulation.*, 2008;117(23):3002-3009.
29. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P. et al., *High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2005; 294: 2437-2445.

30. Charlton-Menys V., Betteridge D.J., Colhoun H., Fuller J., France M., Hitman G.A., Livingstone S.J., Neil H.A., Newman C.B., Szarek M., DeMicco D.A., Durrington P.N., *Apolipoproteins, cardiovascular risk and statin response in type 2 diabetes: the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*. Diabetologia. 2009;52(2):218-225.

31. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi et al., *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis*. The ASTEROID trial. JAMA 2006; March 13.

32. Rahmani M., Raiszadeh F., Allahverdian S., Kiaii S., Navab M., Azizi F., *Coronary artery disease is associated with the ratio of apolipoprotein A-I/B and serum concentration of apolipoprotein B, but not with paraoxonase enzyme activity in Iranian subjects*. Atherosclerosis, 2002; 162: 381–389.

33. Hannah Gardener, David Della Morte, Mitchell S.V. Elkind, Ralph L., Sacco and Tatjana Rundek. *Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NO-MAS)* BMC Cardiovascular Disorders. 2009, 9:55.

34. Jeanine E. Roeters van Lennep, H. Tineke Westerveld, Henk W. O., Roeters van Lennep, Aelko H. Zwinderman, D. Willem Erkelens, Ernst E. van der Wall *Apolipoprotein Concentrations During Treatment and Recurrent Coronary Artery Disease Events*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000; 20:2408.

35. Tani S., Nagao K., Anazawa T., Kawamata H., Furuya S., Takahashi H., Iida K., Matsumoto M., Washio T., Kumabe N., Hirayama A. *Relation of change in apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to coronary plaque regression after Pravastatin treatment in patients with coronary artery disease*. Am. J. Cardiol. 2010;105(2):144-148.

Rezumat

Cu scopul studierii concentrației plasmatice a apolipoproteinelor A și B la pacienții coronarieni, au fost evaluați 200 de bolnavi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. Patternul nivelului sangvin crescut al raportului apoB/apoA-I, depistat la majoritatea pacienților, reprezintă un factor de risc important și furnizează informații suplimentare față de cele obținute prin evaluarea profilului lipidic de rutină.

Summary

In order to study serum A and B apolipoproteins were evaluated 200 patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Pattern of increased blood levels of the apoB / apoA-I ratio, found in the most of the patients, is an important risk factor and provide additional information to those obtained by routine lipid evaluation.

Резюме

С целью изучения концентрации аполипопротеинов А и В были исследованы 200 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Образец повышенного уровня apoB/apoA-I в крови, найденного у

большой части пациентов, является важным фактором риска и предоставляет дополнительную информацию к полученной от рутинной оценки липидов.

PANCREATITA CRONICĂ ȘI MUTAȚIILE R122H ȘI N29I ALE TRIPSINOGENULUI CATIONIC

Rodica Bugai, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Pancreatita cronică (PC), indusă de leziuni inflamatorii și de fibroza focală sau difuză, reprezintă afectarea ireversibilă a pancreasului, cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței exo- și/sau endocrine. În pofida numeroaselor studii multicentrice și a progreselor realizate, etiopatogeneza acestei maladii rămâne o dilemă. În majoritatea țărilor dezvoltate, alcoolul este cea mai frecventă cauză a PC, constituind în medie 70-90%, iar 10-30% sunt clasificate ca pancreatite cronice idiopatice [1, 25].

Progresele înregistrate în ultimele decenii în domeniul geneticii au dus la o mai bună înțelegere a patogenezei PC și au deschis noi perspective în abordarea acestei patologii.

Comfort V. și Steinberg A. în anul 1952 primii au recunoscut faptul că PC se poate acumula în familiile selectate, sugerând un fundal genetic [5]. În 1996 mai multe grupuri de savanți au trasat simultan o genă pentru pancreatita cronică ereditară (PCE) în brațul lung al cromozomului 7 (7q35) [5]. Whitcomb D.C. și coaut., în anul 1996, primii au indentificat mutația R117H în exonul 3 al tripsinogenului cationic (PRSS₁) [48], care a fost independent confirmată de Férec C. și coaut. [11], iar a doua mutație a genei PRSS1-N21I fost localizată în exonul 2, în 1997 [9]. În anul 1998, a fost propusă o nouă clasificare a mutațiilor genetice umane, conform căreia mutațiile R117H și N21I au fost denumite, respectiv, R122H și N29I [2].

Noi mutații la nivelul altor gene au fost descoperite pe parcursul ultimelor două decenii: mutații ale inhibitorului pancreatic de tripsină (SPINK1), ale regulatorului de conducere transmembranar al fibrozei chistice (CFTR), polimorfismul în alte gene, în special în genele ce reglează răspunsul imun (TFN, IL-1, IL-8, IL-10, IL-12), gena chimotripsinogenului C, deficitul de α 1-antitripsină, care prezintă însă un risc mai scăzut de a dezvolta pancreatită acută sau cronică decât mutațiile PRSS1 [10].

În perioada ce a urmat au fost raportate peste 24 de mutații în gena tripsinogenului cationic (vezi <http://www.unileipzig.de/pancreasmutation/db.html>.)

[43], însă R122 H și N29I ale genei PRSS₁ au fost apreciate ca fiind cele mai frecvente mutații asociate cu PC în Franța, Germania, Marea Britanie, Japonia, Polonia, SUA, Australia [7, 17, 20, 25, 29, 42, 43, 48]. Totodată, nici un caz de PCE nu a fost raportat din Africa [42].

Descoperirea în 1996 a mutațiilor tripsinogenului cationic, asociate cu pancreatita, au demonstrat că tripsinogenului îi revine rolul principal în patogeniza pancreatitei umane [49]. Conform studiilor genetice efectuate de Rowen L. și coaut. în 1996 [30], s-a demonstrat că există 8 gene ale tripsinogenului, încorporate în locusul receptorilor beta al celulelor-T, sau un grup de gene (TCRB) cartografiate pentru 7q35, T1- T8. Pandya A. și coaut. [23] și Whitcomb D.C. și coaut. [49], în același an, au dovedit că gena ce codifică tripsina-1 este menționată ca serin-proteaza 1 (PRSS1), cu localizare pe brațul lung al cromozomului 7:7q35.

Este cunoscut faptul că în suc pancreatic uman se conțin 3 izoforme ale tripsinogenului, care sunt codificate de gene separate, PRSS1 (protează, serina 1; OMIM +276000), PRSS2 (OMIM *601564) și PRSS3 [42]. În baza mobilității lor electroforetice sunt numite: tripsinogenul cationic (PRSS1), care reprezintă aproximativ 2/3 din cel total, tripsinogenul anionic (PRSS2) – respectiv 1/3, și mezotripsinogenul (PRSS3), cu mai puțin de 5% din tot tripsinogenul [27, 35]. Molecula de tripsină este o serin-protează constituită din 2 subunități, unite cu un lanț polipeptidic, numită „buclă de autoliză” („autolysis loop”) [45], ce conține un reziduu de arginină la aminoacidul R122, și care este ținta de atac pentru alte enzime ale tripsinei, fiind capabilă de a recunoaște arginina și lizina și a liza succesibilitatea polipeptidică în locul de inserție a acestor aminoacizi. De aceea, tripsina și enzimele asemănătoare ei (mezotripsina și enzima Y) pot inactiva tripsinogenul și tripsina intrapancreatice, lezând în poziția arginină-117 lanțul polipeptidic al ultimilor și asigurând inactivarea lor până la 80% [51].

În condiții fiziologice tripsinogenul se autoactivează de către tripsină într-o cantitate neînsemnată în țesutul pancreatic și în mare parte este activat de enterochinaza intestinală în duoden, asigurând formarea de tripsină care, fiind o endopeptidază, inițiază activarea altor enzime pancreatice.

Mutația genei ce codifică tripsinogenul cationic (PRSS₁) în brațul lung al cromosomului 7(7q35), reprezintă tranziția adeninei cu guanina (CGC → CAC); în rezultat are loc substituția argininei cu histidina în poziția 122 (R122H) în succesiunea aminoacidică a enzimei. Această mutație este cauza dezvoltării rezistenței tripsinogenului la hidroliză, a autoactivării

necontrolate în cascadă a tripsinogenului, cu activarea ulterioară de către ultimul a altor proenzime și autoliza țesutului pancreatic [48].

Există o mulțime de factori care frânează activarea timpurie a tripsinogenului și a altor proenzime în țesuturile pancreasului la diferite nivele și previn autodigestia parenchimului: formarea de enzime pancreatice în forme biochimice inactice; izolarea în spațiu a proceselor de formare și activare a enzimelor; localizarea enzimelor în granulele zimogene ale acinocitelor ionilor de calciu, asigurând stabilitatea tripsinei în formă activă; pe parcursul transportării intracelulare proenzimele sunt ambalate în structuri izolate de membrane fosfolipidice (fenomenul de compartimentare); concentrația mică în citoplasmă a acinocitelor ionilor de calciu, care asigură stabilitatea tripsinei în formă activă; secreția de inhibitor pancreatic al secreției de tripsină (PSTI); capacitatea de autoliză a enzimelor pancreatice R122 dependente; expulzarea zimogenilor din sistemul ductal în lichidul bogat în bicarbonat de sodiu din intestin; producerea în ficat a α 1-antitripsinei și β ₂-macroglobulinei, care leagă enzimele pancreatice în ser și lichidul peritoneal [28, 46].

Rămâne deocumdată incert mecanismul prin intermediul căruia mutația N 29I induce dezvoltarea PE. Se presupune că această mutație contribuie la autoactivarea tripsinogenului, dereglând interrelația cu inhibitorul pancreatic de secreție a tripsinei [8], sau împiedică inactivarea tripsinei, modificând accesibilitatea sectorului inițial al hidrolizei sale [3].

Mutațiile R122H și N29I sunt autosomal-dominante și determină dezvoltarea pancreatitei ereditare (PE) cu o penetranță fenotipică de 80%. [26, 29, 37, 40, 42].

Variantele genetice ale PRSS1 au fost identificate la pacienții cu pancreatită ereditară (OMIM #167800), familială sau sporadică, pe când mutațiile PRSS2 și PRSS3 nu se întâlnesc în pancreatite [4, 18], iar PRSS2 se presupune chiar a avea un rol protector în PC [44]. PCE clasică se caracterizează printr-o exprimare extrem de variabilă a bolii, iar rezultatele cercetărilor efectuate pe parcursul ultimelor decenii implică un model de moștenire mai complex. V.Keim și coautorii (a. 2001) au decelat mutațiile R122H și N29I la membrii unor familii cu pancreatită idiopatică, majoritatea având o evoluție lentă sau slab manifestată (la 26% și 42%, corespunzător), gravitatea PC și debutul clinic al maladiei nefiind dependente de tipul de mutație [12]. În alte investigații [36, 19] a fost demonstrat faptul că la pacienții cu mutația R122H PC se manifestă mai timpuriu în copilărie și mai des necesită tratament chirurgical. Un studiu al datelor colectate în Registrul European de Pancreatită și

Cancer Pancreatic Ereditar (EUROPAC) din 14 țări europene [11] a raportat identificarea a 112 familii cu PE, dintre care 58 (52%) aveau mutația R122H și 24 (21%) mutația N29I, situație confirmată și prin rezultatele cercetărilor efectuate în Japonia [21], Finlanda [31], fapt ce demonstrează că R122H este cea mai frecventă modificare genetică asociată cu pancreatita ereditară (PE) la nivel mondial.

PE se manifestă mai des la vârsta de 5-10 ani, cu un debut identic al pancreatitei acute: dureri abdominale și dereglări dispeptice, care în timp devin mai frecvente și mai pronunțate; crește gradul de insuficiență funcțională și, în final, se dezvoltă PC [5, 24, 51]. În pofida faptului că maladia este progresivă, cu complicații dese, ea este diagnosticată tardiv. Folosirea regulată a alcoolului și într-o cantitate mai mare, la vârsta de 20-25 de ani, induce al 2-lea val de îmbolnăvire [48]. Peste 8-10 ani, la 20% din bolnavi se dezvoltă diabetul zaharat, la 15-20% – steatoreea marcată. Cu toate că debutul bolii este până la vârsta de 18 ani, manifestarea maladiei poate surveni și la vârsta de 30 de ani [24, 51].

Trebuie menționat faptul că factorii exogeni, așa ca tabagismul, consumul de alcool sau deficitul de antioxidanți, au fost recunoscuți ca fiind importanți și în PCE [1].

Concluzie. În pofida remarcabilelor rezultate obținute în studierea genei tripsinogenului cationic PRSS1, rămâne incert mecanismul de penetrație incompletă, în care numai 80% din purtătorii mutației suferă de PC. Rolul mutațiilor genice menționate în susceptibilitatea pentru PC și în corelație cu alți factori de risc urmează a fi studiat.

Bibliografie

1. Țăbărnea I., Bugai R., *Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I). Sistemul de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II).* Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe medicale. 2008; 2 (16): 144-158.
2. Antonarakis S.E., *Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations.* Nomenclature Working group. Hum. Mutat., 1998; 11: 1-3.
3. Charnley R.M., *Hereditary pancreatitis.* Wid. J. Gastroenterol. 2003; 9 (1): 1-.
4. Chen J.M., Audrézet M.P., Mercier B., Quéré I., Férec C., *Exclusion of anionic trypsinogen and mesotrypsinogen involvement in hereditary pancreatitis without cationic trypsinogen gene mutations.* Scand. J. Gastroenterol., 1999;34:831-832.
5. Comfort M., Steinberg A., *Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis.* Gastroenterol., 1952; 21:54-63.
6. DiMagno M.J., DiMagno E. P., *Chronic Pancreatitis.* Curr. Opin. Gastroenterol., 2009; 25(5):454-459.
7. Gaboriaud C., Serre L., Guy-Crotte O., Forest E., Fontecilla-Camps J.C. *Crystal structure of human trypsin I: unexpected phosphorylation of Tyr 151.* J. Mol. Biol. 1996; 259: 995-1010.
8. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L., Smolarz B., Romanowicz-Makowska H, Kulig A, Malecka-Panas E. *The prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis.* Dig. Dis. Sci., 2011; 56(3): 894-901.
9. Gorry M.C., Gabbazadeh D., Furey W., et al., *Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis.* Gastroenterol., 1997; 113: 1063-1068.
10. Grigorescu M., *Genetic factors in pancreatitis.* Romanian Journal of Gastroenterology, 2005; 14(1): 53-61.
11. Férec C., Raguènes O., Salomon R., et al., *Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis.* J. Med. Genet., 1999;36:228-223.
12. Howes N., Lerch M.M., Greenhalf W., et al., *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe.* Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 2:252-261.
13. Keim V., Teich N., *Idiopathic vs hereditary pancreatitis.* J A M, 2003; 289: 983-984.
14. Lai A., Lai D.R. *Hereditary pancreatitis.* Pediatr. Surg. Int., 2010; 26(12):1193-1199.
15. Lerch Marcus M., *Genetic risk factors for pancreatitis. Genetics in gastrointestinal and liver diseases.* Cluj-Napoca. 7/9 apr. 2011. In:Journal of Gastrointestinal and liver diseases, 2011; 20 (1): 9-10.
16. Le Bodic L., Bignon J.D., Raguènes O. et al., *The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7.* Hum Mol Genet., 1996;5:549-554.
17. McGaughan J.M., Kimble R., Upton J., George P., *Hereditary pancreatitis in a family of Aboriginal descent.* J. Paediatr. Child Health, 2004;40:487-489.
18. Nemoda Z., Teich N., Hugenberg C., Sahin-Tóth M., *Genetic and biochemical characterization of the E32del polymorphism in human mesotrypsinogen.* Pancreatolgy, 2005; 5:273-278.
19. Nishimori I., Kamakura M., Fujikawa-Abachi K et al., *Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis.* Gut, 1999; 44: 259-263.
20. Nishimori L., Onishi S., *Hereditary pancreatitis in Japan: a review of pancreatitis asociated gene mutation.* Pancreatolgy, 2001; 1 (5): 444-447.
21. Otsuki M., Nishimori I., Hayakawa, T. Hirota M., Ogawa M., Shimosegawa T., *Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan.* Pancreas, 2004; 28 (2): 200-206.
22. Pandya A., Xia X.J., Blanton S.H., Landa B., Markelo T., Nance W.E., *Implications of molecular diagnostic in families with hereditary pancreatitis.* Gener. Test, 1997-1998;1(3):207-211.
23. Pandya A., Blanton S.H., Landa B., et al., *Linkage studies in a large kindred with hereditary pancreatitis confirms mapping of the gene to a 16-cM region on 7q.* Genomics. 1996;38:227-230.

24. Perrault J. *Hereditary pancreatitis*. Gastroenterol. Clin N. Am., 1994;23:743-752.
25. Reddy D.N., Prasad S.S. *Genetic basis of chronic pancreatitis in Asia Pacific region*. March 2011; 26(2):2-5.
26. Rebours V., Boutron-Ruault M.-C., Schnee M., Férec C., Marechal C. Le, Hentic O., Maire F., Hammel P., Ruzsniowski P., Levy P., *The natural history of hereditary pancreatitis: a national series*. Gut. 2009; 58:97-103.
27. Rinderknecht H., Rener I. G., Abramson S.V., Carmack C., *Mesotripsin: a new inhibitor resistant protease from a zymogen in human pancreatic tissue and fluid*. Gastroenterol. 1984;86:681-692.
28. Rinderknecht H., *Pancreatic secretory enzymes*. In: Go V LW, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA (eds). *The pancreas: biology, pathophysiology and disease*. 2nd Ed. New York: Raven Press, 1993: 219-251.
29. Rosendahl J, Bödeker H. et al., *Hereditary chronic pancreatitis*. OJRD. 04 jan. 2007; 2:1.
30. Rowen L., Koop B.F., Hood L., *The complete 685-kilobase DNA sequence of the human beta T cell receptor locus*. Science 1996;272: 1775-1762.
31. Rätty S., Piironen A., Babu M., Pelli H., Sand J., Uotila S., Nordback I., Herzig K.H., *Screening for human cationic trypsinogen (PRSS1) and trypsinogen inhibitor gene (SPINK1) mutations in a Finnish family with hereditary pancreatitis*. Scand. J. Gastroenterol. 2007 Aug;42(8):1000-5.
32. Sahin-Tóth M., *Biochemical models of hereditary pancreatitis*. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2006 Jun; 35(2): 303-12.
33. Sahin-Tóth M., Tóth M., *Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000; 279 (2): 286-289.
34. Simon P., Weiss F.U., Sahin Tóth M et al., *Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 Mutation (Arg122->Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen*. J. Biol. Chem. 2001; 276: 21 :21.
35. Scheele G., Bartelt D., Bieger W., *Characterization of human exocrine pancreatic proteins by two-dimensional isoelectric focusing/sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis*. Gastroenterology. 1981; 80: 461-473.
36. Schneider A., Whitcomb D.C., *Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas*. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2002; 16 (3): 347-363.
37. Sossenheimer M., Aston C., Ehrlich G. et al., *Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family based on high-risk haplotype*. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92: 1113-1116.
38. Sutton R., Criddle D., Raraty M.G. et al., *Signal transduction, calcium and acute pancreatitis*. Pancreatology 2003; 3 : 497-505.
39. Szmola R., Sahin-Tóth M., *Uncertainties in the classification of human cationic trypsinogen (PRSS1) variant as hereditary pancreatic-asosisted mutations*. J. Med. Genet.2010;47:348-350.
40. Sweeney J.T., Ulrich C.D., *Genetics of pancreatic disease*. Clin. Perspect. Gastroenterol. 2002 march/april: 110-116.
41. Teich N., *Hereditary chronic pancreatitis*. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2008;22(1):115-30.
42. Teich N., Rosendahl J., Tóth M., Mössner J., Sahin-Tóth M., *Mutations of Human Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Chronic Pancreatitis*. Hum Mutat. 2006 August; 27(8): 721-730.
43. Weiss F.U., Martin Zenker M., Arif Bülent Ekici A.B., Simon P. et al., *Local Clustering of PRSS1 R122H Mutations in Hereditary Pancreatitis Patients From Northern Germany*. The Am. J. of Gastroenterol. 2008; 103: 2585-2588.
44. Witt H., Sahin-Tóth M., Laudt O. et al., *A degradation sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis*. Nat. Genet 2006; 38: 668-67.
45. Whitcomb D.C., *Value of genetic testing in the management of pancreatitis*. Gut. 2004;53:1710-1717.
46. Whitcomb D.C., *Mechanisms of disease: advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis*. Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 1: 46-52.
47. Whitcomb D. C., *Genetic aspect of chronic pancreatitis*. Annu. Rev. Med. 2010; 61: 413-24.
48. Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., et al., *Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene*. Nat. Genet. 1996;14:141-145.
49. Whitcomb D.C., Preston R.A., Aston C.E., et al., *A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35*. Gastroenterology. 1996;110:1975-1980.
50. Whitcomb D.C., Ulrich C.D., *Hereditary pancreatitis: new insights*. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 1999; 13 (2): 253-263.
51. Маев И.В., Петров Е.Г., *Современные молекулярно генетические аспекты в клинической гастроэнтерологии*. Клин. Мед, 2005; 5: 7-14.

Rezumat

Progresele înregistrate în ultimele decenii în domeniul geneticii au dus la o mai bună înțelegere a patogenezei pancreatitei cronice și au deschis noi perspective în abordarea acestei patologii. Mutațiile R122H și N29I ale genei ce codifică tripsinogenul cationic PRSS1 sunt autosomal-dominante și determină dezvoltarea pancreatitei cronice ereditare cu o penetrație fenotipică de 80%. S-a demonstrat că mutațiile sus-numite ale PRSS1 cresc conversia autocatalitică a tripsinogenului în tripsină, acesta cauzând activarea prematură a tripsinogenului intrapancreatic, cu dezechilibrarea balanței intrapancreatice de proteaze și inhibitori ai acestora și autoliza țesutului pancreatic. Rolul mutațiilor genice menționate în susceptibilitatea pentru pancreatita cronică în corelație cu alți factori de risc urmează a fi studiat.

Summary

The progress achieved in genetics in recent decades have led to a better understanding of the pathogenesis of chronic pancreatitis and opened new perspectives in ap-

proaching this disease. R122H and N29I mutations of the gene encoding cationic PRSS1 tripsinogen are autosomal-dominant and determine the causes of hereditary chronic pancreatitis, with 80% phenotypic penetrance. It has been shown that the mentioned above PRSS1 mutations increase autocatalytic conversion of the tripsinogen to active tripsin, causing premature intrapancreatic activation by disrupting the balance of proteases and inhibitors and this leads to autolysis of the pancreatic tissue. The role of mentioned genetic mutations in susceptibility to chronic pancreatitis in correlation with other risk factors has to be studied.

Резюме

Прогресс в области генетики за последние десятилетия привел к лучшему пониманию патогенеза хронического панкреатита и открыл новые перспективы в борьбе с этой болезнью. Мутации R122H и N29I гена PRSS1, кодирующего катионовый трипсиноген, являются аутосомно-доминантной причиной развития хронического наследственного панкреатита с фенотипической пенетрацией до 80%. Роль упомянутых генных мутаций в предрасположенности к хроническому панкреатиту в сочетании с другими факторами риска нуждается в дальнейшем изучении.

ROLUL MUTAȚIILOR GENICE PSTI/SPINK1 ÎN PANCREATITA CRONICĂ

Rodica Bugai, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Pancreatita cronică (PC) este o maladie polietologică, în mare parte fiind asociată cu polimorfismul genetic. Studiile efectuate în ultimele decenii au demonstrat că factorii genetici dețin un rol important în susceptibilitatea pentru afectarea țesutului pancreatic, în severitatea și evoluția bolii.

Efectul mutațiilor în gena inhibitorului pancreatic de secreție a tripsinei (PSTI – Pancreatic Secretory Tripsin Inhibitor), care este cunoscut și ca inhibitorul proteazei serinice tip 1 Kazal (SPINK1 – Serine Proteaze Inhibitor Kazal type 1) în instalarea PC a fost raportat în anul 2000 de către Witt H. și coaut. [38]. Ulterior au fost efectuate multiple studii, care au demonstrat asocierea dintre mutațiile genei SPINK1 și pacienții cu pancreatită cronică.

Gena ce codifică SPINK1 este situată pe brațul lung al cromozomului 5:5q32, are o lungime de aproximativ 7,5 Kb, 4 exoni și 3 introni [9, 13]. PSTI/SPINK1 este o polipeptidă alcătuită din 79 de aminoacizi (AF286028), care formează două compartimente. Primul este constituit din 56 de aminoacizi și conține trei legături disulfidice și un site de legătură tripsin-specific, format din Lyz-Ile; al doilea compar-

timent este o peptidă de semnalizare, ce conține 23 de aminoacizi [35].

Inițial SPINK1 a fost izolată din pancreas [17], fiind apoi identificată în celulele producătoare de mucus ale tractului gastrointestinal și într-un șir de alte țesuturi, așa ca plămâni, ficatul, rinichii, ovarele, glandele mamare [33]. PSTI/SPINK1 este sintetizat în celulele acinare ale pancreasului, e ambalat cu enzimele digestive în granule secretoare și este capabil de a lega serina tripsinei cu lizina centrului său activ, pentru a forma un complex stabil [7, 21, 35].

Deoarece raportul SPINK1/tripsinogen este de 1/20, SPINK1 poate bloca doar 20% din activitatea tripsinei. În situația în care cantitatea sau activitatea SPINK1 este redusă, tripsinogenul se poate activa prematur în tripsină, cu activarea ulterioară a altor enzime, cu afectarea celulelor acinare și dezvoltarea pancreatitei [12, 13, 23]. La mutația R122H a tripsinogenului cationic PRSS1, tripsina și enzimele asemănătoare tripsinei devin inapte de a liza moleculele de tripsinogen și tripsină și astfel SPINK1 devine unicul mecanism de inactivare. La bolnavii cu pancreatită ereditară (PE), PSTI continuă să activeze în regim obișnuit, dar capacitatea sa de blocare devine cert insuficientă și la acțiunea unui factor provocator (de ex., alcoolul) este posibilă activarea în exces a tripsinogenului în tripsină, care nu poate fi inactivată. Continuă activarea în cascadă a enzimelor pancreatice și autodistrugerea pancreasului cu progresarea PC [42]. Pentru dezvoltarea exacerbării de PE este de ajuns ca aproximativ 50% din moleculele tripsinogenului și ale tripsinei să fie rezistente la hidroliză [6, 42].

Există câteva mutații ale SPINK1, cea mai frecventă fiind N34S. Ea reprezintă substituția asparaginei cu serina în codonul 34 [7, 26, 37]. Mutația N34S a fost depistată preponderent la pacienții fără anamnezic familial de PC. În PCE N34S a fost decelată în 13% [27]. În PC idiopatice instalate timpuriu N34S a fost estimată în una sau ambele alele la 15-4% [5, 7, 26, 37], iar în cele alcoolice – la 12-15% din pacienți [7, 18, 26, 34]. Pancreatita cronică tropicală este frecvent asociată cu mutația genei SPINK1 (N34S) [3, 25, 32]. Schneider A. și coaut. [32] au demonstrat prezența SPINK1 la 20% din pacienții cu pancreatită cronică calcificantă și în 55% din cei cu PC calcificantă cu diabet, versus 1,3% în grupul de control [11].

Prezintă interes faptul că N34S este într-un dezechilibru complet cu alte patru variante ale secvențelor intronice: IVS1-37 T>C, IVS2+268 A>G, IVS3-604 G>A și IVS3-66-65insTTTT [34,37]. Această constatare arată că N34S este o mutație evolutiv veche, apărută cu mult timp în urmă [34]. Alte mutații ale SPINK1 au fost descrise consecutiv: -215G-A și -215 G-T, MIT, -53C>T; -1G>A; -2C>A; L14P; D50E;

IVS3+2 T>C; IVS3+125 C >A; IVS3+184 T>A; R65Q; R67C [5, 9, 16, 26, 37], dar până în prezent N34S rămâne a fi cea mai frecvent întâlnită.

Mutațiile SPINK1 își exercită acțiunea prin diferite mecanisme: mutația MIT, care distruge codonul de start, are o rată de moștenite ereditară mai dominantă, iar mutația N34S SPINK1 este autosomal – recisivă.

Incidența mutației N34S este de aproximativ 1-2,5% în populația generală [24], din care aproximativ 1% este heterozigotă pentru N34S [38] și mai puțin de 1% din purtători dezvoltă pancreatite [26, 40]. Frecvența mutației N34S este considerabil mai mare în rândurile pacienților care dezvoltă pancreatite decât printre cei sănătoși, iar rata asociației pancreatitei este mai mare în tipul homozigot al mutației N34S [13, 14], la persoanele sănătoase fiind detectată cu o frecvență de 1/10.000.

Studii recente au relatat că PSTI/SPINK1 este implicată, de asemenea, în autoreglarea fagocitozei celulelor acinare, proliferarea și creșterea unei varietăți de patologii celulare [35].

Concluzie. Rata mică a dezvoltării PC în rândurile purtătorilor mutațiilor SPINK1 sugerează necesitatea cercetării mai complexe a mutației respective, în corelație cu implicarea în patogeneză a altor factori de risc genetici și de mediu.

Bibliografie

1. Țâbâră I., Bugai R., *Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I). Sistemul de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II)*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2008; 2 (16): 144-158.
2. Bernardino A.L.F., Reis Guarita D.R., Mott C. B., Arcon M.G., Pedrosa M., Machado C.C., Laudanna A.A., Tani C.M., Almeida F.L., Zatz M., *CFTR, PRSS1 and SPINK1 Mutations in the Development of Pancreatitis in Brazilian Patients*. J. Pancreas (Online), 2003; 4(5):169-177.
3. Bhatia E., Durie P., Zielenski J., Lam D., Sikora S.S., Choudhuri G., Tsui L.C., *Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in patients with tropical calcific pancreatitis*. Am J Gastroenterol., 2000; 95:3658–3659.
4. Charnley R.M. *Hereditary pancreatitis*. Wid. J. Gastroenterol., 2003; 9 (1): 1-4.
5. Chen J.M., Mercier B., Audrezet M.P., Ferec C., *Mutational analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in hereditary and sporadic chronic pancreatitis*. J. Med. Genet., 2000; 37:67–69.
6. Chen J.M., Montier T., Ferec C., *Molecular pathology and evolutionary psychological implications of pan-*

creatitis-associated cationic trypsinogen mutations. Hum. Genet., 2001; 103(3):245-252.

7. Drenth J.P.H., Te Morsche R., Jansen J.B., *Mutations in serine protease inhibitor Kazal type-1 are strong by associated with chronic pancreatitis*. Gut, 2002; 50: 687-692.

8. Etemad B., Whitcomb D.C., *Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification and New genetic Developments*. J. Gastroenterol. 2001; 120: 682-707.

9. Grigorescu M., *Genetic factors in pancreatitis*. Romanian Journal of Gastroenterology, 2005; 14(1): 53-61.

10. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L., Smolarz B., Romanowicz-Makowska H., Kulig A., Malecka-Panas E., *The prevalence of Cation Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis*. Dig. Dis. Sci., 2011; 56(3): 894–901.

11. Hassan Z., Mohan V., Ali L. et al., *SPINK 1 is a susceptibility gene for fibrocalculous pancreatic diabetes in subjects from the Indian subcontinent*. Am. J. Hum. Genet., 2002; 71: 964-968.

12. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H., *The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis*. J Gastroenterol, 2006; 41:832-836.

13. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H., *Genetic background of pancreatitis*. Postgrad. Med. 2006; 82: 775-778.

14. Hirota M., Kuwata K., Ohmuraya M., et al., *From acute to chronic pancreatitis: the role of mutation in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene*. JOP 2003; 483-488.

15. Horii A., Kobayashi T., Tomita N. et al., *Primary structure of human pancreatic secretory trypsinogen inhibitor (PSTI) gene*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987; 149: 635-641.

16. Kuwata K., Hirota M., Sugita H. et al., *Genetic mutations in exons 3 and 4 of the pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with pancreatitis*. J. Gastroenterol. 2001; 36: 612-618.

17. Kazal La., Spicer Ds., Brahinsky Ra., *Isolation of a crystalline trypsin inhibitor-anticoagulant protein from pancreas*. J. Am. Chem. Soc. 1948; 70: 3034-3040.

18. Keim V., *Genetics of pancreatitis* Scandinavian J. Of Surgery. 2005.94; 103-107.

19. Lai A., Lai D.R., *Hereditary pancreatitis*. Pediatr. Surg. Int. 2010. Dec; 26(12):1193-9.

20. Lerch Marcus M., *Genetic risk factors for pancreatitis*. Genetics in gastrointestinal and liver diseases. Cluj-Napoca. 7/9 apr. 2011. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. 2011; 20 (1): .9-10.

21. Marchbank T., Freeman T.C., Playford R.J. *Human pancreatic secretory trypsin inhibitor. Distribution, actions and possible role in mucosal integrity and repair*. Digestion 1998; 59:167-174.

22. Mohan V., Premalatha G., Pitchumoni C.S., *Tropical chronic pancreatitis: an update*. J. Clin. Gastroenterol. 2003;36:337-46.
23. Neoptolemos J., Furey W.F., Whitcomb D.C., *SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis*. Gastroenterology 2000; 119:615-623.
24. Ohmuraia M., Yamamura K. *The role of Serine Protease Inhibitor Katal Type 1 (SPINK1) in pancreatic disease*. Exp. Anim. 2011. 60(5); 433-444.
25. Pezzilli R. *Etiology of chronic pancreatitis: Has it changed in the last decade?* World. J. Gastroenterol. 2009. October 14; 15(38): 4737-4740.
26. Pfützer R.H., Barmada N.M., Brunskill A.P.J. et al. *SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis*. Gastroenterology 2000; 119: 615-623.
27. Rebours V., Boutron-Ruault M.-C., Schnee M., Férec C., Marechal C. Le, Hentic O., Maire F., Hammel P., Ruzsniwski P., Levy P., *The natural history of hereditary pancreatitis: a national series*. Gut. 2009; 58:97-103.
28. Reddy D. N., Prasad S.S. *Genetic basis of chronic pancreatitis in Asia Pacific region*. March 2011; 26(2):2-5.
29. Rosendahl J, Bödeker H. et al. *Hereditary chronic pancreatitis*. OJRD. 04 jan. 2007; 2:1
30. Rätty S., Piironen A., Babu M., Pelli H., Sand J., Uotila S., Nordback I., Herzig K.H. *Screening for human cationic trypsinogen (PRSS1) and trypsinogen inhibitor gene (SPINK1) mutations in a Finnish family with hereditary pancreatitis*. Scand. J. Gastroenterol. 2007 Aug;42(8):1000-5.
31. Sarles H., Cros R.C., Bidart J.M. *A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases*. Digestion. 1979;19:110-125.
32. Schneider A., Suman A., Rossi L., Barmada M.M., Beglinger C., Parvin S., Sattar S., Ali L., Khan A.K., Gyr N., et al. *SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh*. Gastroenterol. 2002;123:1026-1030.
33. Shibata T., Ogawa M., Takata N., Matsuda K., Niinobu T., Uda K., Wakasugi C., Mori T., *Distribution of pancreatic secretory trypsin inhibitor in various human tissues and its inactivation in the gastric mucosa*. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1987; 55: 243-248.
34. Truninger K., Ammann R.V., Blum H.E., Witt H., *Genetic aspects of chronic pancreatitis: insights into aetiopathogenesis and clinical implications*. Swiss. Med. WKLY.2001; 131:565-574.
35. Wang Gai-Ping, Xu Cun-Shuan. *Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor.*, World J Gastrointest Pathophysiol 2010 June 15; 1(2): 85-90.
36. Witt H. *Gene mutations in children with chronic pancreatitis*. Pancreatology. 2001;1:432-438.
37. Witt H., Luck W., Hennies H. C et al., *Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis*. Nat. Genet.2000.25213-216.
38. Witt H., Luck W., Becker M., Böhmig M., Kage A., Truninger K., et al., *Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis*. J.A.M.A. 2001;285:2716-17.
39. Witt H., Sahin-Tóth M., Laudt O. et al., *A degradation sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis*. Nat. Genet. 2006; 38: 668-67.
40. Whitcomb D.C., *How to think about SPINK and pancreatitis*. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97: 1085-1088.
41. Whitcomb D. C., *Genetic aspect of chronic pancreatitis*. Annu. Rev. Med. 2010; 61: 413-24.
42. Маев И.В., Петров Е.Г., *Современные молекулярно генетические аспекты в клинической гастроэнтерологии*. Клини. Мед, 2005; 5: 7-14.
43. Циммерман Я.С., *Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть I. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза*. Клини. Мед. 2007; 1: 16-20.

Rezumat

Pancreatita cronică (PC) este o maladie polietologică, în mare parte fiind asociată cu polimorfismul genetic. Inhibitorul pancreatic de secreție a tripsinei (PSTI – Pancreatic Secretory Tripsin Inhibitor), care este cunoscut și ca inhibitorul proteazei serinice tip 1 Kazal (SPINK1 – Serine Proteaze Inhibitor Kazal type 1), protejează pancreasul de efectul nociv al tripsinogenului activat prin inhibarea activității tripsinei. Mutațiile genei PSTI/SPINK1 rezultă în activarea prematură a tripsinogenului, cu inițierea de către tripsină a cascadei de activare ulterioară a altor enzime, afectarea celulelor acinare și autolizarea țesutului pancreatic. Rata mică a dezvoltării PC în rândurile purtătorilor mutațiilor SPINK1 sugerează necesitatea cercetării mai complexe a mutației respective, în corelație cu implicarea în patogeneza a altor factori de risc genetici și de mediu.

Summary

Chronic pancreatitis (CP) is a polyetiologic disease mostly associated with genetic polymorphism. Pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) which is known as serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1), protects the pancreas from the harmful effect of activated trypsinogen by inhibiting the activity of trypsin. PSTI/SPINK1 gene mutations result in premature activation of the trypsinogen, with the initiation by the trypsin of the cascade of other subsequent enzymes, impairment of the pancreatic acinar cell and pancreatic tissue damage. The low rate of CP development among SPINK1 mutation carriers suggest the need of a more complex research of this mutation in con-

junction with other genetic and environmental risk factors involved in the pathogenesis.

Резюме

Хронический панкреатит является полиэтиологическим заболеванием, в значительной степени связанным с генетическим полиморфизмом. Поджелудочный ингибитор секреции трипсина (PSTI – Pancreatic Secretory Tripsin Inhibitor), который известен и как ингибитор протеазы серина Kazal 1 типа (SPINK1 – Serine Protease Inhibitor Kazal type 1), защищает поджелудоч-

ную железу от вредного воздействия активированного трипсиногена посредством ингибирования активности трипсина. Мутации гена PSTI/SPINK1 приводят к преждевременной активации трипсиногена, с индуцированием трипсином последующей каскады активации других ферментов, с разрушением ацинарных клеток поджелудочной железы и развитием панкреатита. Низкий уровень развития хронического панкреатита среди носителей мутации SPINK1 требует дальнейшего изучения этой мутации в комплексном сочетании с другими генетическими и внешними факторами.

SĂNĂTATE PUBLICĂ

STUDIUL DE EVALUARE A UNOR FACTORI DE RISC ÎN DEZVOLTAREA HEPATITELOR VIRALE

Angela Paraschiv, dr. în medicină, conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Hepatitele virale rămân o importantă problemă de sănătate publică atât la nivel global, cât și în Republica Moldova [Isac M., 2002; Spânu C., 2008, 2009; Holban T., 2009; Prisacari V., 2009, 2010, 2011; Paraschiv A., 2011]. Pe întregul glob există circa 350 mil. de persoane afectate și circa 2 miliarde care prezintă date de expunere la VHB, fiind cauza principală de dezvoltare a maladiilor acute și cronice hepatice [Lok A.S. et al, 2007; Holban T., 2009]. Numai în Europa se înregistrează anual peste 1 milion de cazuri noi. De asemenea, pe plan mondial sunt infectate cu VHC 170 milioane de persoane, cu o prevalență de 3%. În Republica Moldova anual se înregistrează mai bine de 10.000 de îmbolnăviri prin hepatite virale, incidența atingând 150 cazuri la 100 000 populație (Isac M, 2002; Prisacari, 2009).

O parte din bolnavii cu hepatite virale B și C fac forme fulminante ale infecției cu sfârșit letal, alți pacienți dezvoltă o hepatită cronică cu evoluție spre ciroză sau carcinom hepatocelular [Соринсон С., 1997; Lok A.S. et al., 2001, 2007; Buligescu L., 2001; Cârștina D. et al., 2002; De Franchis R. et al., 2003; Ganem D.

et al., 2004; Chen C.J. et al., 2006, Holban R., 2009, Paraschiv A, 2009, Prisacari V., 2011]. Probabilitatea cronicizării infecției la aceste persoane crește în funcție de factorii de risc asociați (Paraschiv A., 2011; Prisacari V., 2011).

Materiale și metode

Analiza epidemiologică retrospectivă a fost realizată prin chestionarea a 256 de pacienți cu hepatite virale cronice, internați în secția de gastrologie a SCM „Sfânta Treime”, în perioada 2008-2011. Au fost studiate fișele de observație a pacienților chestionați, pentru a urmări dinamica evoluției bolii și factorii de risc asociați cu această patologie. Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost efectuată computerizat, cu utilizarea programelor statistice SAS. Veridicitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a determinat folosind t-criteriul Student. În studiu au fost aplicate metode tradiționale de analiză epidemiologică.

Rezultate și discuții

În urma analizei morbidității prin hepatite virale cronice, s-a constatat că aceasta este în continuă creștere. Astfel, incidența (numărul persoanelor cu diagnoza de caz nou de hepatită virală cronică) în Republica Moldova a crescut de la 42,49 la 100 000 populație în anul 2000 până la 94,6 ‰ în anul 2009, iar prevalența a sporit de la 429,1 cazuri la 100 000 locuitori în anul 2000 până la 810,3 la 100 000 locuitori în anul 2009 (figura 1).

Analizând chestionarele a 256 de pacienți cu hepatite virale cronice, internați în secția de gastrologie, am constatat că evoluția bolii a durat de la câteva luni

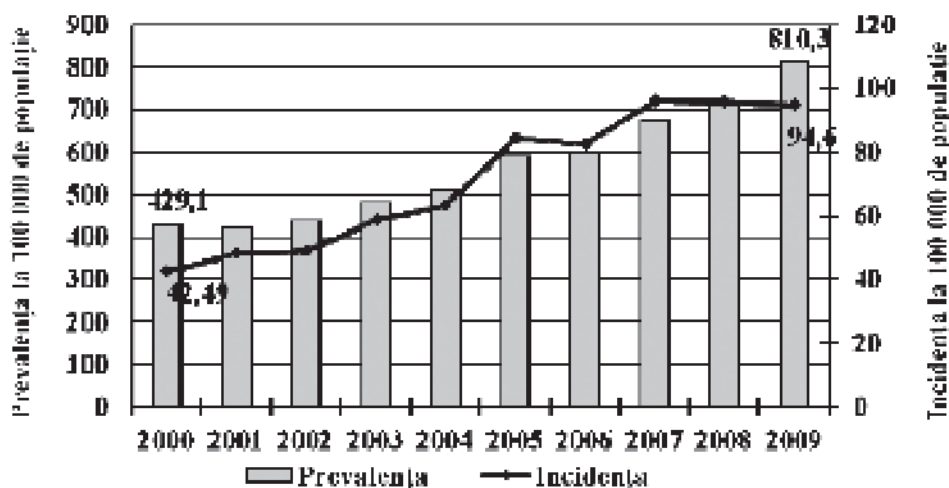


Figura 1. Dinamica prevalenței și incidenței prin hepatite virale cronice în Republica Moldova (2000-2009).

până la 10 ani și mai mult (tabelul 1, figura 2). Un număr mai mare de pacienți internați cu hepatită virală cronică au menționat durata bolii până la 1-9 ani (43,36±3,09%).

Tabelul 1
Distribuția morbidității prin hepatite cronice virale în funcție de durata bolii

Indicii	Durata bolii			Total
	0-9 luni	1-9 ani	10 ≤ ani	
Abs.	54	111	91	256
%	21,09±2,54	43,36±3,09	35,55±2,99	100
t	8,27	13,99	11,88	
P	<0,001	<0,001	<0,001	

În majoritatea cazurilor, hepatitele virale cronice au fost provocate de virusul B, constituind 47,66±3,12% din morbiditatea generală. Totodată, hepatitele provocate de virusul C au alcătuit 35,16±2,98%, iar asociația dintre virusurile B+C și B+D au constituit câte 8,59±1,75% respectiv fiecare (tabelul 2, figura 3).

Tabelul 2
Structura morbidității prin hepatite virale cronice cu diferită etiologie

Indicii	Provocate de:				Total
	Virusul B	Virusul B+D	Virusul C	Virusul B+C	
abs.	122	22	90	22	256

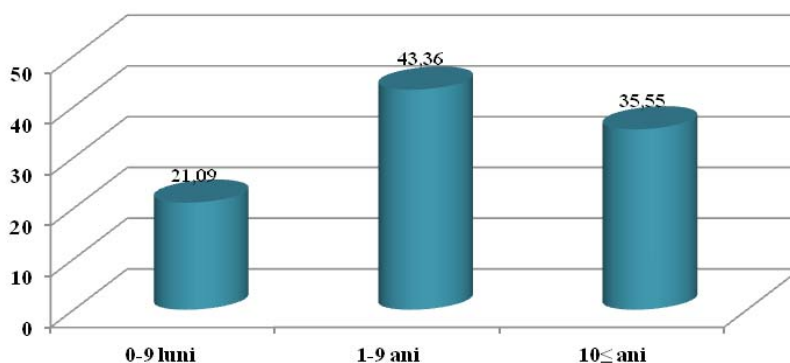


Figura 2. Structura morbidității prin hepatite virale cronice în funcție de durata bolii.

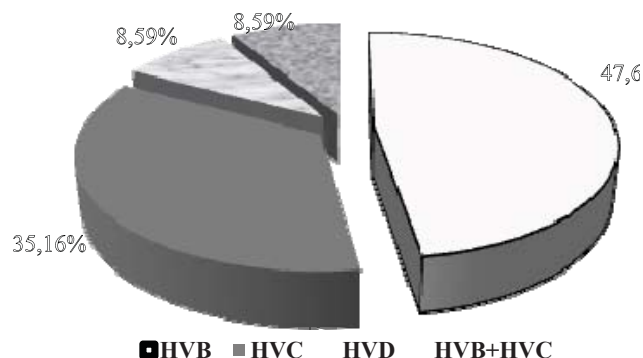


Figura 3. Structura morbidității prin hepatite virale cronice cu diferită etiologie.

%	47,66±3,12	8,59±1,75	35,16±2,98	8,59±1,75	100,00
t	15,26	4,90	11,78	4,90	
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Estimând particularitățile epidemiologice de evoluție a hepatitelor virale în baza chestionării pacienților, a fost constatat că unul dintre factorii de risc ce contribuie la acutizarea procesului infecțios este anotimpul. Astfel, în perioada rece a anului, și anume iarna–primăvara, sunt determinate circa 65% din cazurile de hepatite virale cronice (figura 4).

Conform distribuției sezoniere în funcție de structura etiologică, mai frecvent în perioada de iarnă și primăvară se acutizează hepatitele provocate de virusul B, alcătuind 41,56% și, respectiv, 55,06% din numărul total de cazuri. Aceeași particularitate a fost determinată și în lunile de toamnă, sezon în care hepatitele virale determinate de virusul B au constituit 48,83% din totalul pacienților chestionați. În perioada de vară s-a determinat acutizarea hepatitelor provocate de virusul C în 48,94% cazuri (figura 5).

Un factor de risc ce determină evoluția nefavorabilă și cronicizarea hepatitelor virale este vârsta pacienților. S-a constatat că morbiditatea prin hepatite virale crește odată cu vârsta. Astfel, morbiditatea prin hepatite virale cronice a crescut de la 4,30±1,26% cazuri la pacienții cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani până la 36,33±3,01% cazuri la bolnavii de 50-59 de

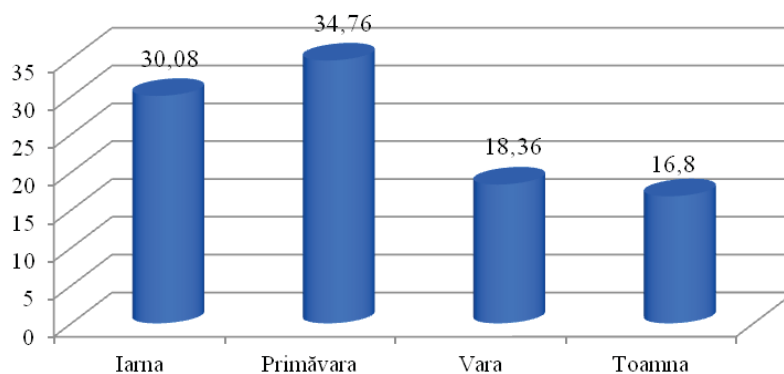


Figura 4. Repartizarea cazurilor de hepatită virală cronică în funcție de anotimp.

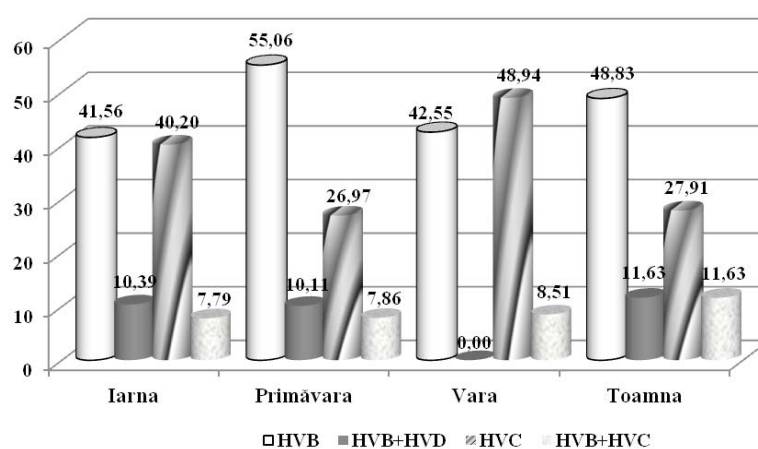


Figura 5. Repartizarea cazurilor de hepatită cronică de diferită etiologie în funcție de anotimp.

ani (tabelul 3, figura 6). La pacienții de 60 de ani se observă o scădere a morbidității până la $12,5 \pm 2,06\%$ și este în continuă scădere, la bolnavii cu vârsta de 70 de ani și mai mult constituind $7,42 \pm 1,63\%$.

Conform studiilor recente efectuate de noi (Prisacari V., Paraschiv A., 2011), s-a constatat că după vârsta de 50-59 de ani scade morbiditatea prin hepatite virale cronice și crește morbiditatea prin ciroze hepatice. Astfel, morbiditatea prin hepatite virale cronice după 50-59 de ani se reduce de la $36,33 \pm 3,01\%$ până la $7,42\%$ la pacienții cu vârsta de 70 de ani și

mai mult (tabelul 3, figura 6). Este de menționat că la bolnavii după 60 de ani scăderea morbidității prin hepatite virale cronice coincide cu creșterea morbidității prin ciroze hepatice, aceasta constituind $37,74 \pm 6,65\%$ (tabelul 3, figura 6).

Din punct de vedere clinic, este foarte importantă cunoașterea gradului de activitate a procesului infecțios în funcție de expresivitatea sindromului de citoliză. Astfel, hepatita virală cronică poate manifesta activitate minimală (ALAT și/sau ASAT ≤ 2 norme), moderată (ALAT și/sau ASAT >2 norme și <5 norme)

Tabelul 3

Distribuția morbidității prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice în funcție de contingentele de vârstă

Forma nosologică	Indicii	Vârsta (ani)						Total
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 >	
Hepatite virale cronice	abs.	11	39	62	93	32	19	256
	%	$4,30 \pm 1,26$	$15,23 \pm 2,24$	$24,22 \pm 2,67$	$36,33 \pm 3,01$	$12,50 \pm 2,06$	$7,42 \pm 1,63$	100
Ciroze hepatice	abs.	6	1	6	20	20	0	53
	%	$11,32 \pm 4,35$	$1,89 \pm 1,87$	$11,32 \pm 4,35$	$37,74 \pm 6,65$	$37,74 \pm 6,65$	0	100

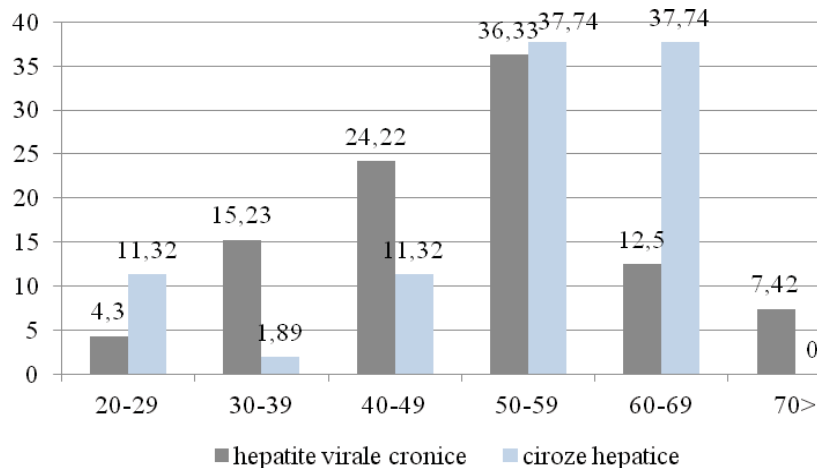


Figura 6. Distribuția morbidității prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice în funcție de vârsta pacienților.

și maximală (ALAT și/sau ASAT ≥ 5 norme). Ne-am propus să determinăm ponderea morbidității în raport cu expresivitatea sindromului de citoliză (tabelul 4, figura 7).

În majoritatea cazurilor (50,78±3,12%), pacienții cu hepatită virală cronică au manifestat activitate moderată a procesului inflamator; în 37,11±3,01% bolnavii au avut o activitate minimă. Totodată, 12,11±2,03% din cazuri au fost depistate deja în faza de activitate maximă a procesului inflamator, fapt ce ne vorbește despre diagnosticarea tardivă a procesului de cronicizare din hepatită virală cronică în ciroză hepatică (tabelul 4, figura 7). În funcție de structura etiologică,

hepatita virală provocată de virusul B în majoritatea cazurilor a fost depistată în faza de activitate minimă, alcătuiind 49,59±4,51% din totalul pacienților cu aceeași patologie (tabelul 4, figura 7). Hepatitele virale determinate de virusul C, au fost diagnosticate în faza de activitate moderată (60,67±5,17%). La fel, în aceeași fază de activitate au fost diagnosticate și hepatitele virale provocate de asociația de viruși B+D și B+C, constituind 54,55% și 63,63 % respectiv.

Totodată, au fost studiați indicii hematologici și biochimici la 34 de pacienți cu hepatite virale cronice (tabelul 5).

Tabelul 4

Distribuția morbidității prin hepatite virale cronice în funcție de activitatea bolii

Etiologia	Indicii	Activitatea bolii			Total
		Minimă	Moderată	Maximă	
virusul B	abs.	61	50	12	123
	%	49,59±4,51	40,65±4,42	9,76±2,67	100
	t	10,99	9,17	3,64	
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
virusul B+D	abs.	4	12	6	22
	%	18,18±8,41	54,55±10,86	27,27±9,71	100
	t	2,61	5,02	2,80	
	P	<0,05	<0,01	<0,05	
virusul C	abs.	27	54	8	89
	%	30,34±4,87	60,67±5,17	8,99±3,03	100
	t	6,22	11,17	2,96	
	P	<0,001	<0,001	<0,01	
virusul B+C	abs.	3	14	5	22
	%	13,64±7,48	63,63±10,49	22,73±9,14	100
	t	1,82	6,06	2,48	
	P	<0,05	<0,001	<0,05	
TOTAL	abs.	95	130	31	256
	%	37,11±3,01	50,78±3,12	12,11±2,03	100
	t	12,29	16,25	5,93	
	P	<0,001	<0,001	<0,001	

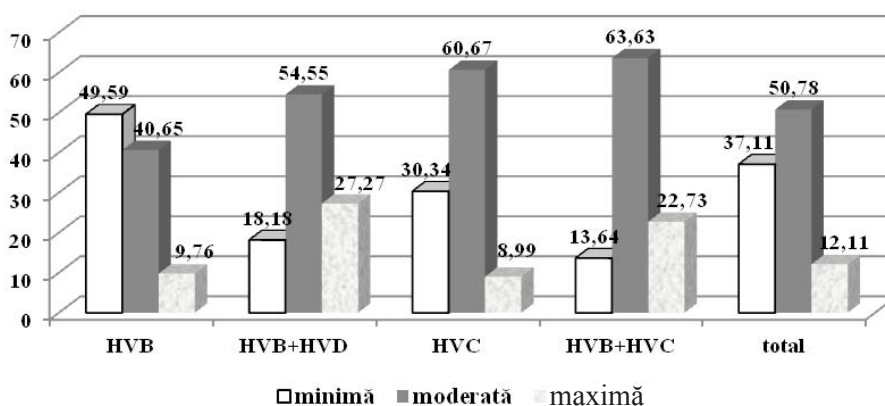


Figura 7. Structura morbidității prin hepatite virale cronice în funcție de activitatea bolii.

Tabelul 5
Indicii hematologici și biochimici la pacienții cu hepatite virale cronice

Indicii	Valori normale	Pacienți cu hepatite virale cronice (media) n=34
Hemoglobina (g/l)	120-160	140,7
Eritrocite, $\times 10^9/l$	3,7-5,0	4,7
MCV volumul eritrocitar mediu	79,0-94,8	87,5
Leucocite, $\times 10^9/l$	4-9	6,6
Limfocite, %	19-37	31,2
ALT, mmoli/l	0-42	93,6
AST, UI/l	0-33	64,8
Bilirubina totală, mcmoli/l	1,7-21	17,1
Bilirubina conjugată, mcmoli/l	0-3,4	5,9
Bilirubina liberă, mcmoli/l	1,7-17,6	11,9
Proba cu timol, U	0-4	4,5
Ca (mmol/l)	2,15-2,57	4,58
Fe (mmol/l)	6,6-28,3	21,91

S-a constatat că în majoritatea cazurilor pacienții cu hepatită virală cronică au prezentat indici hematologici în limitele valorilor normale (tabelul 6). S-au determinat devieri considerabile în indicii biochimici, și anume al bilirubinei directe (conjugate) și al fracțiilor ALT, AST și probei cu timol. Astfel, bilirubina directă în lotul de pacienți evaluați (n=34) a crescut în medie până la 5,9 mcmoli/l (norma – 0-3,4 mcmoli/l), fiind de 1,7 ori mai mare decât valorile maxime. Totodată, s-a determinat creșterea activității enzimelor ALT până la 93,6 mmoli/l (norma – 0-3,4 mmoli/l), fiind de 2,2 ori mai mare față de valorile normale maxime. Activitatea enzimelor AST a sporit până la 64,8 UI/l (norma – 0-33 UI/l), fiind de 1,96 ori mai mare comparativ cu valorile maxime. Valorile probei cu timol au deviat puțin de la limitele maxime normale, constituind 4,5 U (norma fiind de 0-4 U).

Nivelul seric al macroelementelor (Ca și Fe) a fost evaluat la 34 de pacienți cu hepatită virală cronică. S-a remarcat creșterea nivelului de Ca de 1,6 ori, constituind 4,58 mmol/l (norma fiind de 2,15-2,50 mmol/l) (tabelul 6). Totodată, nivelul Fe la pacienții

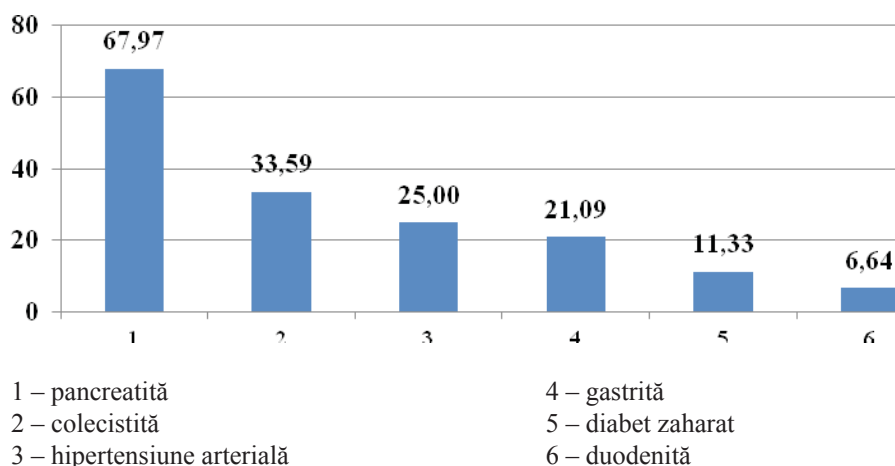


Figura 8. Ponderea hepatitelor virale cronice în funcție de prezența patologiilor concomitente.

cu hepatite virale cronice nu a demonstrat o deviere de la valorile normale.

Impactul patologiilor concomitente diagnosticului de bază asupra cronicizării procesului inflamator în ficat s-a dovedit a fi un factor de risc. Prognosticul este nefavorabil în cazul prezenței pancreatitei la pacienții cu hepatite virale cronice, care s-a determinat la 67,97±2,91% din totalul acestora. În 33,59±2,95% cazuri, pe lângă hepatita virală cronică bolnavii aveau și colecistită, 25,00±2,70% – hipertensiune arterială, 21,09±2,54% – gastrită, 11,33±1,95% – diabet zaharat și 6,64±1,55% – duodenită (figura 8).

E necesar de remarcat faptul că evoluția hepatitelor virale cronice în mare măsură depinde de modul de viață al pacienților. Evaluând gradul de acțiune a factorilor nocivi asupra morbidității, s-a constatat că aceștia au contribuit la cronicizarea patologiei în 46,0% din cazurile incluse în studiu. Astfel, alcoolul a cauzat cronicizarea hepatitelor cronice la 25,61% din bolnavi, fumatul a favorizat cronicizarea procesului inflamator în 5,15% cazuri, pacienții care întrebunțează alcool și țigări au constituit 13,24%. Totodată, 50,0% din pacienții cu hepatite virale cronice nu au menționat vicii dăunătoare.

Concluzii

1. Morbiditatea prin hepatitele virale cronice este în continuă creștere și rămâne a fi o problemă prioritară pentru Republica Moldova;

2. Patologiile menționate se acutizează mai frecvent iarna și primăvara (30,08% și 34,76%, respectiv), determinând necesitatea promovării modului sănătos de viață pentru acești pacienți anume în această perioadă a anului.

3. Hepatitele virale cronice se dezvoltă intens până la vârsta de 50-59 de ani (cea mai afectată vârstă), după care evoluează în ciroze hepatice.

4. În majoritatea cazurilor 50,78%, pacienții cu hepatite virale au fost depistați în faza moderată de manifestare a procesului infecțios.

5. S-a determinat creșterea activității bilirubinei conjugate, AST, ALT, probei cu timol comparativ cu valorile normale.

6. Pronosticul evoluției hepatitelor virale cronice este nefavorabil la acțiunea patologiilor concomitente diagnosticului de bază, factorilor nocivi, inclusiv alcoolul, fumatul și asociația întrebunțării alcoolului și fumatului de către pacienți.

Bibliografie

1. Buligescu L., *Tratat de hepatogastrologie*. București, 1999, vol. II, 990 p.
2. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al., *REVAL – HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*. JAMA, 2006; 295: 65-73.

3. De Franchis R., Hadengue A., Lau G. Et al., *EASL International Consensus conference on Hepatitis B*. Sept., 2002, Geneva. J. Hepat., 2003; 39: 3-25.

4. Ganem D., Prince A.M. *Hepatitis B Virus Infection – Natural Hist Clinical Consequences* N.Engl.J.Med., 2004, N.350, p.1118-1129.

5. Holban T., *Hepatitele virale B, C acute, cronice și mixte (particularități clinice, evolutive, imunologice și de tratament)*. Teza de dr. hab. în med., Chișinău, 2009.

6. Isac M., Iarovoi L. Scobială S., *Morbiditatea prin HVB în Republica Moldova și măsurile de combatere a ei*. Materialele conferinței Spitalului Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău, 2002, p. 86-88.

7. Lok A.S.F., McMahon A., *Practic Guidelines Committee. ASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B*. Hepatology, 2001; 34 (2): 1225-1241.

8. Paraschiv A., Prisacari V., Constantinova O., *Unele aspecte clinico-epidemiologice și impactul factorilor de risc în evoluția hepatitelor virale cronice*. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2011; 2: 70-80.

9. Prisacari V., Paraschiv A., *Dinamica morbidității și unele particularități epidemiologice în hepatitele cronice, ciroze și cancer hepatic primar în Republica Moldova*. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2009; 2:14-25.

10. Prisacari V., Paraschiv A., Colța V., Staicova O., *Particularitățile epidemiologice și factorii de risc în hepatite virale cronice și ciroze hepatice*. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2010; 2:16-27.

11. Spânu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari L., *Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, diagnostic, tratament și profilaxie)*, Chișinău, 2008, p. 199.

12. Spânu C., Iarovoi P., Vrânceanu-Beneș A., *Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova*. Chișinău Academos, 2009 (12): 76-80.

13. Сорисон С.Н., *Вирусные гепатиты*. Санкт-Петербург, 1997, 325 с.

Rezumat

În articolul dat este reflectată problema hepatitelor virale în Republica Moldova, unele particularități epidemiologice și sunt estimați factorii de risc ce favorizează cronicizarea acestor maladii. Anual în R. Moldova se înregistrează mai bine de 10.000 de cazuri de hepatite virale, incidența atingând 150 cazuri la 100 000 populație. Majoritatea pacienților dezvoltă aceste patologii de la vârsta tânără până la 50-59 de ani, constituind 36,33±3,01%, iar după această vârstă crește morbiditatea prin ciroze hepatice – 37,74±6,65%. În majoritatea cazurilor (50,78%) bolnavii cu hepatite virale au fost depistați în faza moderată de manifestare a procesului infecțios. S-a determinat creșterea activității bilirubinei conjugate, AST, ALT, probei cu timol, comparativ cu valorile normale. Pronosticul evoluției hepatitelor virale cronice este nefavorabil la acțiunea patologiilor concomitente diagnosticului de bază, factorilor nocivi, inclusiv alcoolul, fumatul și asociația întrebunțării alcoolului și fumatului de către pacienți.

Summary

This article presents major problem in Moldova determined by the high incidence of viral hepatitis. Was estimated some epidemiological features and risk factors that contribute to the chronicity of these diseases. Annually in Moldova registered more than 10,000 cases of viral hepatitis, the incidence reaching – 150.0 cases per 100,000 population. The study conducted on a group of 256 patients revealed characteristics epidemiological features in viral hepatitis. Most people develop these diseases at a young age up to 50-59 years being $36.33 \pm 3.01\%$. After this age the cirrhosis incidence is increasing being $37.74 \pm 6.65\%$. In most patients with viral hepatitis was detected moderate activity of infectious process, constituting 50.78% of cases. At the same time, were determined the increase activity of direct bilirubin, AST, ALT, timol sample compared with normal values. Viral hepatitis evolution is unfavourable in case of concomitant pathologies, alcohol consuming, smoking and the association of alcohol and tobacco used by patient.

Резюме

В статье освещена проблема вирусных гепатитов в Республике Молдова, представлены некоторые эпидемиологические особенности и дана оценка факторам риска, ведущим к хронизации данных заболеваний. Ежегодно в Молдове регистрируются более 10000 случаев вирусных гепатитов, достигая 150 случаев на 100.000 населения. Большинство людей заболевают в молодом возрасте до 50-59 лет, что составляет $36,33 \pm 3,01\%$. После этого возраста увеличивается заболеваемость циррозом печени, составляя $37,74 \pm 6,65\%$. Большинство больных вирусными гепатитами были выявлены в фазе умеренной активности инфекционного процесса, составляя 50,78%. Также было установлено увеличение активности прямого билирубина, АСТ, АЛТ, показателей тимоловой пробы по сравнению с нормальными значениями. Неблагоприятный исход при вирусных гепатитах наблюдается у пациентов с сопутствующей патологией, употреблением алкоголя, курением и ассоциацией алкоголя и табака.

UNELE PARTICULARITĂȚI MEDICO-SOCIALE ALE PERSOANELOR LONGEVIVE

Dumitru Tintiuc, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Anatol Negară**, dr. în medicină, conf. univ., **Tudor Grejdian**, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Victoria Hasnaș**, medic-rezident, **Natalia Blaja-Lisnic**, dr. în medicină, conf. cercet., **Leonid Margine**, dr. în medicină, asist. univ. **Alexandr Lavric**, lector superior, USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie

Introducere

Studiile demografice din ultimii ani constată creșteri esențiale în structura demografică a populației.

Acest fenomen se explică prin modificările înregistrate în evoluția principalilor indicatori ai mișcării naturale a populației – natalitatea și mortalitatea –, caracterizați printr-o tendință de reducere a natalității și a fertilității, pe de o parte, și prin scăderea mortalității generale, pe de altă parte, fenomen cunoscut sub denumirea de „tranziție demografică”. O îmbătrânire demografică este un proces istoric, ireversibil, care afectează întreaga populație atât prin condiționările sale, cât și prin multiplele sale consecințe. Îmbătrânirea populației reprezintă un fenomen global, legat în mod direct de aspectele cotidiene ale vieții umane, și vizează problemele de care depinde prosperarea economică: investițiile și cheltuielile, piața forțelor de muncă, pensiile, impozitarea și transferul proprietății altei generații [1, 3].

În ultimii ani societatea a început să manifeste un interes deosebit pentru populația în vârstă, deoarece această componentă a populației are o tendință de creștere progresivă. Conform prognozelor ONU, speranța de viață la naștere pe glob este în continuă creștere: de la 47 de ani în 1950-1955 la 65 de ani în 2000-2005, fiind preconizat să ajungă la 75 de ani în 2045-2050. Acest proces influențează și asupra structurii morbidității și mortalității populației, componenței familiilor, condițiilor de viață [2, 4]. Numărul persoanelor vârstnice crește în lume anual cu 2%, cu mult mai repede decât sporul natural al populației. Creșterea rapidă a numărului populației va necesita reglementări economice și sociale de perspectivă [5].

Metodele de cercetare

- *Istorică* – studierea, compararea și înțelegerea proceselor sănătății populației și dezvoltarea sistemului de sănătate publică în Republica Moldova în diferite etape.

- *Statistică* – determinarea și aprecierea obiectivă a stării de sănătate a persoanelor longevive.

- *Matematică* – calcule matematice specifice pe parcursul cercetării.

- *Demografică* – obținerea, analiza și sinteza informațiilor despre evenimentele, fenomenele demografice privind populația, surprinse în structura și dinamica lor.

- *Sociologică* – utilizarea anchetei și interviului, care au asigurat studierea opiniei populației și a medicilor de familie cu privire la reformarea serviciilor primare de asistență medicală.

- *Interviul standard* – metodă prin care a fost culeasă de informația de tip populațional.

Volumul cercetării a inclus

- Fișe de ambulatoriu – 140 în perioada 2007-2010.

- Certificate de deces – 100 în perioada 2007-2010.

- Anchete pentru sondajul de opinii – 371.
- Analele Centrului Național de Management în Sănătate 2007– 2009.

- Registrele din instituțiile de protecție socială.

Rezultatele studiului

Numărul persoanelor vârstnice crește în lume anual cu 2,0% cu mult mai repede decât sporul natural al populației. Această dinamică se va înregistra încă cel puțin 25 de ani. În prezent fiecare al zecelea locuitor al țării este mai în vârstă de 60 de ani, iar în 2050 din categoria de vârstă respectivă va face parte fiecare al cincilea locuitor.

Rapiditatea acestor procese variază de la o țară la alta și depinde într-o mare măsură de nivelul dezvoltării economice a țării.

Structura pe vârste a populației din diferite țări se prezintă foarte divers, în statele avansate economic întâlnindu-se o proporție de peste 17% a persoanelor vârstnice, comparativ cu numai 7% în cele în curs de dezvoltare. În regiunile mai puțin dezvoltate ale lumii, previziunile globale sunt de 21%, în 2050 reprezentând circa 2 miliarde de vârstnici, raportați la populația evaluată a globului.

Într-o largă perspectivă, în evoluția demografică mondială va avea o tendință dominantă îmbătrânirea populației, acest aspect fiind evident prin creșterea vârstei medii a populației mondiale de la 21,6 ani în 1970 la 26,5 ani în anul 2000, fiind evaluată la 31,2 ani în anul 2025.

Europa este „cel mai bătrân continent”, vârsta medie a populației este de circa 1,3-1,4 ori mai mare decât cea a populației globului, fiind evaluată pentru anul 2025 la aproximativ 40 de ani. În Europa îmbătrânirea demografică se demonstrează atât prin creșterea populației vârstnice, cât și prin declinul populației tinere, sporirea populației vârstnice jucând însă pe termen lung rolul dominant în procesul de îmbătrânire.

În Republica Moldova, raioanele cu o pondere mai înaltă a populației vârstnice în anul 2010 sunt Dondușeni – 24.2%; Briceni – 23.0%; Edineț – 22,5%.

Perspective demografice în Republica Moldova.

În prezent numărul populației stabile a Republicii Moldova constituie 3563,6 mii persoane, dintre care 1476,6 mii (41.4%) – populația urbană și 2087.0 mii (58.6%) – populația rurală. După sexe: 48% – bărbați, 52% – femei. Longevitatea medie a populației este de 68.8 ani, reprezentând 65,0 ani pentru bărbați și 72,6 ani pentru femei.

Ponderea dimensiunii de vârstă 80 de ani și mai mult în Republica Moldova este următoarea: în 2005 ponderea vârstei de 80 de ani și m.m. totală a constituit 1,7%, bărbați –1.1% și femei – 2.2%, în 2010, ponderea totală a constituit –2.0%, bărbați – 1,3% și

femei – 2,6%. Astfel, putem concludiona, că ponderea persoanelor de vârsta 80 de ani și m.m. este în creștere: totalul acestora s-a mărit de 1,2 ori, bărbați – de 1,2 ori și femei la fel de 1,2 ori.

În studiul demografic efectuat am cercetat și aspectul ce ține de ponderea persoanelor de 80 de ani și mai mult în populația vârstnică de 60-99 de ani. Rezultatele în dinamică au fost următoarele: în anul 2007, ponderea totală a constituit 11.9 %, bărbați – 11.1% și femei – 12.2%, în comparație cu anul 2010, când ponderea persoanelor de 80 de ani și m.m. în vârsta de 60-99 ani era de 12,7%, bărbați – 13.3% și femei – 12.7%. Astfel, vedem că ponderea acestui segment de persoane s-a mărit în comparație cu anul 2007: ponderea totală – de 1,1 ori, a bărbaților – de 1,2 ori și ponderea femeilor – de 1,05 ori.

Metodologia de studiere a mortalității, utilizată în această lucrare, a fost structurată după experiențele mai multor autori și conform statisticii moderne. Nivelul și structura mortalității persoanelor în vârstă de 80 de ani și m.m., conform certificatelor de deces, oglindesc în exclusivitate datele referitoare la înregistrările medicale ale cauzelor de deces pe parcursul anilor 2007-2010. Rezultatele obținute caracterizează amplu fenomenul cercetat – mortalitatea prin cauză de deces a persoanelor de 80 de ani și m.m. Este evident că odată cu vârsta crește și numărul cauzelor de deces, în special al maladiilor cronice netransmisibile ce s-au înregistrat la această vârstă.

Studiile epidemiologice efectuate asupra fenomenului de ofensivă continuă a bolilor cronice netransmisibile tind să definească niște legități în evoluția acestui proces, spre a se putea măsura intensitatea fenomenului și a se explica cauzele reale ale variațiilor de mortalitate, înregistrate la persoanele de 80 de ani și mai mult. În urma acestei ample analize am dedus că: pe primul loc în cauzele de deces al persoanelor de 80 de ani și m.m. se află maladiile cardiovasculare, care au constituit în anul 2007 pe republică 3711.2 ‰, în Chișinău – 3006.3 ‰, r. Nisporeni – 4095.4 ‰ la 100000 persoane vârstnice, în anul 2009 pe republică – 3550.5 ‰, în Chișinău – 2632.5 ‰, r. Nisporeni – 4095.3 ‰ la 100000 persoane vârstnice, cu o esențială scădere a mortalității prin boli cardiovasculare pe republică și în mun. Chișinău de la 3711.2 ‰ în 2007 la 3550.5 ‰ pe republică și, respectiv, de la 3006.3 ‰ la 2632.5 ‰ în mun. Chișinău, rămânând constantă în sectorul rural (r. Nisporeni).

Pe al doilea loc se situează tumorile, care au constituit în anul 2007 pe republică 500.7 ‰, în mun. Chișinău – 608.5 ‰, r. Nisporeni – 441.3 ‰ la 100000 persoane vârstnice; în anul 2009, pe republică – 504.6 ‰, în Chișinău – 583.7 ‰, r. Nisporeni

– 454.2 ‰ la 100000 persoane vârstnice, cu o creştere a mortalităţii prin tumori de la 500.7 ‰ în anul 2007 la 504.6 ‰ în 2009 pe republică şi, respectiv, de la 441.3 ‰ la 454.2 ‰ în r. Nisporeni, fiind în scădere în mun. Chişinău de la 608.5 ‰ în anul 2007 la 583.7 ‰ în anul 2009.

Pe al treilea loc printre cauzele de deces a persoanelor de 80 de ani şi m.m. sunt situate bolile aparatului digestiv, care au constituit în anul 2007 pe republică 322.2 ‰, în mun. Chişinău – 246.2 ‰, r. Nisporeni – 364 ‰ la 100000 persoane vârstnice, în anul 2009 pe republică – 291 ‰, în Chişinău – 231.6 ‰, r. Nisporeni – 329.5 ‰ la 100000 vârstnici, cu o scădere a mortalităţii prin boli digestive de la 322.2 ‰ în anul 2007 la 291 ‰ în anul 2009 pe republică şi, respectiv, de la 364 ‰ la 329.5 ‰ în r. Nisporeni, acest indice fiind în scădere în mun. Chişinău de la 246.2 ‰ în anul 2007 la 215.3 ‰ în anul 2008, cu o creştere semnificativa din nou în anul 2009 – 231.6 ‰ la 100000 de persoane vârstnice.

Pe al patrulea loc sunt situate bolile aparatului respirator, care au constituit în anul 2007 pe republică 289.5 ‰, în Chişinău – 140.2 ‰, r. Nisporeni – 371.7 ‰ la 100000 persoane vârstnice, în anul 2009 pe republică – 239.4 ‰, în Chişinău – 128.6 ‰, r. Nisporeni – 305.2 ‰ la 100000 de vârstnici, cu o scădere a mortalităţii prin boli digestive de la 289.5 ‰ în anul 2007 la 239.4 ‰ în anul 2009 pe republică, respectiv de la 371.7 ‰ la 305.2 ‰ în r. Nisporeni şi în mun. Chişinău – de la 140.2 ‰ în anul 2007 la 128.6 ‰ în 2009.

Conform principalelor cauze de deces în funcţie de sex, putem concluziona că de maladii cardiovasculare suferă mai mult sexul feminin. Astfel, în anul 2007, din totalul cauzelor de deces, 76% la femei le revine maladiilor cardiovasculare, la bărbaţi – 69%; în anul 2009: femei – 77,2%, bărbaţi – 69,4%. Din cele expuse putem concluziona că ponderea maladiilor cardiovasculare în totalul cauzelor de deces al persoanelor longevive este în creştere continuă – de la 76.0% la 77.2% pentru femei şi, respectiv, de la 69.0% la 69.4 % pentru bărbaţi.

Contrar maladiilor cardiovasculare, tumorile sunt cauze de deces înregistrate mai mult la bărbaţi. Astfel, în anul 2007, din totalul cauzelor de deces, 12.4% la bărbaţi le revin tumorilor, la femei – 8%; anul 2009: bărbaţi – 12.8%, femei – 8.6%. Din cele expuse putem concluziona că ponderea tumorilor în totalul cauzelor de deces al persoanelor longevive este în uşoară creştere la femei – de la 8 % la 8.6 %, la bărbaţi rămânând aceeaşi pondere.

Maladiile aparatului digestiv ocupă un loc similar, atât pentru bărbaţi, cât şi pentru femei ca motiv de deces a persoanelor longevive, femeile predominând

puţin faţă de bărbaţi. Astfel, în anul 2007, din totalul cauzelor de deces, 6.2% la bărbaţi le revin bolilor aparatului digestiv, la femei – 6.5%; anul 2009: bărbaţi – 5.9%, femei – 6.2%. Din cele expuse putem concluziona că ponderea maladiilor aparatului digestiv în totalul cauzelor de deces al persoanelor longevive este într-o mică scădere – de la 6.2% la 5.9% pentru bărbaţi şi, respectiv, de la 6.5% la 6.2% pentru femei.

De maladii ale aparatului respirator suferă mai mult sexul masculin. Astfel, în anul 2007, din totalul cauzelor de deces, 7.4% la bărbaţi le revin bolilor aparatului respirator, la femei – 4.4%; anul 2009: bărbaţi – 6.5 %, femei – 3.8%. Putem concluziona că ponderea maladiilor aparatului respirator în totalul cauzelor de deces al persoanelor longevive este în scădere continuă – de la 7.4% la 6.5% pentru bărbaţi şi, respectiv, de la 4.4 % la 3.8 % pentru femei.

Concluzii

1. Rezultatele studiului demonstrează că pe parcursul ultimelor decenii, în Republica Moldova se observă o schimbare a structurii de vârstă a populaţiei, cu creşterea ponderii persoanelor vârstnice pe fundalul scăderii natalităţii şi a fertilităţii.

2. Efectele procesului de îmbătrânire asupra vieţii economice şi sociale, precum şi asupra evoluţiilor demografice viitoare se vor simţi în timp, determinând perturbaţii la nivelul populaţiei şcolare, populaţiei fertile şi celei în vârstă aptă de muncă.

3. Actualul studiu este un semnal de alarmă atât pentru organele de protecţie socială, cât şi pentru instituţiile medico-sanitare publice, care monitorizează starea de sănătate a populaţiei cu vârsta de 80 de ani şi mai mult, în scopul diminuării situaţiilor cu impact negativ asupra sănătăţii, cu garantarea unui standard de viaţă decent.

Bibliografie

1. Tintiuc D., Eţco C., Grossu Iu., ş.a. *Sănătate Publică şi Management*. Chişinău: CEP Medicina, 2002, 720 p.
2. Chesnais J-C. *La transition demographique*, Paris, 1986.
3. Paladi Gh., Penina O. *Unele aspecte demografice ale procesului de îmbătrânire demografică în Republica Moldova*. Simpozionul internaţional “Probleme demografice ale populaţiei în contextul integrării europene”. Chişinău, 2005, p. 16-23.
4. Bolocan D., *Evoluţia proceselor demografice în Republica Moldova*, Conferinţa „Particularităţile şi tendinţele proceselor demografice în Republica Moldova”, Chişinău, 2001, p. 30-36.
5. Saulea Aurel. *Gerontologie*. Chişinău, 2009.

Rezumat

Astăzi persoanele în vârstă trăiesc mai mult decât oricând înainte. În ultimii 80 de ani, numărul persoanelor

în etate în Republica Moldova a crescut de la 146 000 în anul 1930 la 499 900 în anul 2010. Până în 2030, populația vârstnică va reprezenta 20% din totalul populației R. Moldova. Odată cu aceste creșteri ale speranței de viață se remarcă scăderi ale mortalității, datorate bolilor de inimă și cancerului –, cauzele principale de deces în rândurile bătrânilor. Cu toate acestea, continuă să fie loc pentru îmbunătățiri.

Summary

Today, older adults are living longer than ever before, and growing in number. Over the past 80 years, the number of old people in Republic of Moldova has grown from 146 000 in 1930 to 499 900 in 2010. By the year 2030, the older adult population will represent 20 % of the total Republic of Moldova population. With these increases in life expectancy come decreases in mortality from heart disease and cancer, the leading causes of death among elders. However, there continues to be room for improvement.

Резюме

В настоящее время у пожилого населения продолжительность жизни выше чем прежде. За последние 80 лет число пожилого населения в Республике Молдова выросло от 146 000 (1930 г.) до 499 900 (2010 г.). До 2030 года численность пожилого населения возрастет на 20% от общей численности населения Республики Молдова. Этот рост продолжительности жизни объясняется снижением заболеваемости сердечно-сосудистой системы и онкологии, чаще встречающихся среди мужского пожилого населения.

DEZVOLTAREA ENERGIEI ATOMICE ȘI IMPACTUL EI ASUPRA SĂNĂTĂȚII POPULAȚIEI

Dumitru Tintiuc, dr. hab., prof. univ.,
Leonid Margine, dr. în medicină, asist. univ.,
Tudor Grejdeanu, dr. hab., prof. univ.,
Ludmila Margine, medic-terapeut,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Evaluarea acțiunii factorilor de risc asupra sănătății populației, printre care radiația ionizantă ocupă un loc de frunte, este una dintre cele mai importante probleme ale contemporaneității. Un rol major în protecția sănătății populației îl au lucrătorii medicali și întreg sistemul de sănătate [2].

Energia atomo-nucleară stă la baza dezvoltării contemporane, economice, sociale și, în consecință, are impact asupra calității vieții [3]. În ultimii 50 de ani, energia nucleară electrică și-a găsit o dezvoltare fructuoasă în scopuri pașnice, fiind construite și utilizate mai multe centrale atomoelectrice [6].

În prezent, în lume funcționează 440 de reactoare aflate în circa 30 de țări, în principal în SUA, Franța și Japonia, acestea asigurând 15% din energia electrică produsă în lume. Statele Unite ale Americii au cele mai multe reactoare nucleare –104, Franța ocupă poziția a doua cu 58 de reactoare, pe locul trei se situează Japonia cu 54, iar pe locurile patru și cinci se află Rusia și Coreea de Sud, cu 32 și, respectiv, 21 de reactoare. La sfârșitul anului 2009, se aflau în construcție alte aproximativ 60 de reactoare [1].

Pe parcursul a 50 de ani din istoria utilizării energiei atomice în scopuri pașnice, la centralele atomoelectrice s-au produs un șir de accidente, care au acțiune extrem de nocivă asupra sănătății populației. Iată doar câteva accidente de proporții: în anul 1957 – în Marea Britanie și în fosta URSS, în anul 1979 – în SUA, în anul 1986 – în Ucraina (Cernobîl) și în anul 2011 – în Japonia (Fucușhima) [4, 5, 7].

Material și metode

Pentru realizarea obiectivelor trasate în studiu, au fost aplicate mai multe metode de cercetare: preluarea datelor din literatură, din documentația medicală și metodele de prelucrare statistică a informațiilor. Au fost efectuate: analiza literaturii care ilustrează dezvoltarea industriei atomoenergetice în plan mondial, evaluarea accidentelor nucleare, cu evidențierea factorilor de risc care influențează sănătatea populației, procesarea statistică a rezultatelor studiului cu utilizarea programului SPSS.

Rezultate

În normă, fondul radioactiv pentru populație pe an este în medie de 0,1–0,5 R/an (1-5 mSv) (vezi tabelul), pentru personalul stațiilor atomoelectrice – de 1-5 R/an (10-50 mSv) [4]. Fondul natural de radiație externă pentru populația Republicii Moldova este actualmente de 7-12 μ R/oră.

Indicatorii radiației ionizante

Fondul radioactiv natural		Dozele de radiație ionizantă absorbită			
Pentru populație	Pentru personalul CNEC	Doza letală	Doza prag	Doze mari	Doze mici
R/an	R/an	Sv (rem)	Sv (rem)	Sv (rem)	Sv (rem)
0,1 – 0,5	1 – 5	5 (500)	1 (100)	> 1 (100)	< 1 (100)

Spre deosebire de exploziile nucleare militare, când dozele de radiație ionizantă sunt mai mari de 1Sv (100 rem) și sunt numite *doze mari* de radiație, în accidentele nucleare de la centralele atomoelectrice dozele sunt mai mici de 1Sv (100 rem) și sunt numite *doze mici* de radiație ionizantă. Respectiv, influența

lor asupra sănătății populației este diferită și consecințele de sănătate au aspectul lor în funcție de doza de radiație absorbită.

Cauzele consecințelor asupra sănătății ale accidentului nuclear includ acțiunea concomitentă asupra organismului a:

- factorului de radiație ionizantă și efectelor acțiunii radionuclizilor încorporați;
- factorilor nocivi exogeni (gazele de eșapament, pesticidele, efectele adverse ale medicamentelor etc.);
- factorilor sociali, biologici și psihologici, determinați de specificul activităților și de condițiile extreme de lichidare a consecințelor catastrofelor nucleare;
- factorilor de risc clasici (tabagism, masa corporală excesivă, consumul de alcool etc.);
- particularităților compensatoare ale organismului și ale personalității;
- factorilor situaționali;
- efectului sinergic și de potențare reciprocă a radiației ionizante;
- altor factori.

Consecințele medicale ale accidentelor nucleare

Consecințele medicale sunt diverse și complicate. Ele pot fi divizate în 2 grupuri:

1) Radiante - rezultatul acțiunii radiației ionizante, inclusiv:

- leziuni actinice acute (maladia actinică acută, dermatite, β - combustii etc.);
- efecte radiante la distanță (efecte biologice – stocastice și nestocastice).

2) Dereglări generale de sănătate, determinate de alți factori ai catastrofei de geneză neradiantă: dereglări psihoneurologice, acutizarea afecțiunilor cronice etc.

Primul grup de consecințe este condiționat de acțiunea radiațiilor externă și internă (radionuclizii de iod, cesiu, stronțiu, elementele transuranice), iar al doilea grup – de factorii sociali, economici și psihologici.

Efectele biologice ale radiațiilor ionizante pot fi divizate în două categorii: stocastice și nestocastice. Efectele *nestocastice* sunt caracterizate de o relație de cauzalitate deterministă între doză și efect. Aceste efecte apar atunci când nivelul dozei absorbite depășește o valoare-prag [1], care, pentru un anumit efect biologic, variază de la un individ la altul și depinde de condițiile expunerii.

Este cunoscut faptul că organele și sistemele organismului uman au o capacitate diferită de captare a radionuclizilor. Scheletul și mușchii dețin în acest sens primatul în captarea radionuclizilor cu PSÎ lun-

gă. Actualmente efectele sistemelor imun, neuroendocrin, sangvin și al hematopoiezei – cele mai sensibile sisteme la acțiunea radiației ionizante – sunt considerate efecte nestocastice.

Efectele *stocastice* sunt caracterizate de o relație probabilistă între doză și efect. Efectele somatice, cancerale (cancerul glandei tiroide la copii, leucemiile, cancerul glandei tiroide la „lichidatorii” consecințelor catastrofei din 1986, efectele genetice și patologia sistemului respirator sunt considerate efecte stocastice radioinduse.

Severitatea cancerului glandei tiroide radioindus se asociază invers proporțional cu vârsta și cu durata expunerii la radiația ionizantă. În același timp, printre populația adultă nu există o relație strânsă care ar sugera ideea că sporirea frecvenței cancerului glandei tiroide, leucemiei sau a altor afecțiuni maligne este rezultatul accidentelor nucleare.

Efectele genetice, în calitate de repercusiuni ale iradierii, sunt mutațiile cromozomiale, care provoacă apariția malformațiilor congenitale, a tumorilor etc. Frecvența majorată a aberațiilor cromozomiale se constată la constructorii sarcofagului și la personalul de la Centrala nucleară electrică de la Cernobâl, precum și la alte grupuri de populație. Analizarea ponderii aberațiilor cromozomiale în limfocitele sangvine, indicator care corelează cu doza de radiație primită, a demonstrat că lichidatorii de la Cernobâl au primit o doză de 136-414 mGy, iar constructorii sarcofagului – o doză de circa 2 Gy. Conform datelor Registrului Național Medical Dozimetric din Federația Rusă și a conținutului de aberații cromozomiale în limfocite, doza medie primită de lichidatorii de la Cernobâl în anul 1986 constituie 15-16 sGy. Mai mult decât atât, dozele mici de radiație pot induce o rată înaltă de mutații cromozomiale la copiii lichidatorilor [4].

Forma relației doză–efect este cunoscută numai pentru dozele mari. Efectele dozelor mici ale iradierii se manifestă prin dependența neliniară dintre gradul de leziune și doză, atât la nivelul diferitelor sisteme biochimice, cât și la nivelul organismului. Efectele stocastice sunt întotdeauna tardive (se manifestă la distanță față de momentul expunerii). Pot trece ani sau zeci de ani între momentul expunerii și momentul apariției efectului. Actualmente nu există nici o metodă de reducere a probabilității de apariție a efectelor de la dozele deja primite.

Pentru tumorile maligne, maladiile hematologice și cele endocrine, dereglările psihice și maladiile cardiovasculare s-a constatat o creștere statistic semnificativă ($p < 0,01$) liniară a riscului relativ în funcție de doză. O creștere pozitivă și semnificativă ($p < 0,05$) s-a determinat pentru maladiile gastroduodenale, infecțioase și parazitare.

Consecințele neradiante sunt determinate de un șir de factori: stres fizic și psihoemoțional de lungă durată (pericol nemijlocit pentru viață, caracter neobișnuit și necesitatea executării rapide a lucrărilor, izolare relativă, responsabilitate sporită), limitarea utilizării produselor alimentare, comparativ cu teritoriile necontaminate.

Ecologiștii consideră că accidentul din Japonia justifică renunțarea la energia atomică [7].

Măsurile profilactice în caz de pericol al contaminării radioactive:

1. Evaluarea riscului de afectare a populației, animalelor și terenurilor agricole în cazul unei avarii la stațiile atomoelectrice din apropierea hotarelor RM.

2. Informarea conducerii țării și a populației despre avaria produsă și posibila contaminare a teritoriilor cu afectarea populației, animalelor și terenurilor agricole.

3. Efectuarea controlului dozimetric la punctele vamale asupra gradului de contaminare radiativă a produselor alimentare, materiei prime și a altor produse importate din zonele unde s-a declanșat avaria.

4. Efectuarea cercetării radiologice permanente cu forțele instituțiilor și laboratoarelor Rețelei Naționale de Observare și Control de Laborator (RNOCL).

5. Actualizarea calculului privind necesitățile în mijloace individuale de protecție, kaliu iodat, mijloace de dezactivare etc. și pregătirea acestora pentru eliberare.

6. Informarea permanentă a populației privind situația radiativă, regulile de comportare și măsurile de securitate.

7. Primirea de la depozite și pregătirea către lucru a aparatelor de cercetare radiologică și a mijloacelor de protecție împotriva contaminării radioactive.

Concluzii

1. Utilizarea energiei atomice în scopuri pașnice favorizează dezvoltarea economico-socială a omenirii.

2. Totodată, dezvoltarea industriei atomice este însoțită de posibilitatea declanșării accidentelor nucleare la stațiile atomoelectrice.

3. Acțiunea radiației ionizante asupra organismului uman dăunează crunt sănătății.

4. Preîntâmpinarea acțiunii factorilor de risc asupra sănătății populațiilor este una dintre cele mai actuale probleme ale contemporanității.

5. Un rol important în profilaxia acțiunii radiației ionizante asupra organismului uman îl au lucrătorii medicali și întregul sistem de sănătate.

Bibliografie

1. Bahnarel I., Corețchi L., Moldovanu M. *Aspecte medico-biologice ale acțiunii accidentului nuclear de la*

Cernobâl asupra populației Republicii Moldova. Chișinău: Tipografia Centrală, 2005.

2. Mereuță I., Corcimaru E., Munteanu L., *Noi măsuri organizatorice în sistemul sănătății ce se impun în urma avariei de la Cernobâl*. Seminar specializat, Chișinău, 2000.

3. Tintiuc D., Margine L., Lavric Al., *Starea de sănătate a persoanelor participante la lucrările de lichidare a consecințelor catastrofei nucleare de la Cernobâl*. Materialele conferinței științifice internaționale. Chișinău, 2010.

4. Margine L., *Consecințele de sănătate ale accidentului nuclear Cernobâl: deficiențe, incapacități, invaliditate (la persoanele care au participat la lichidarea catastrofei de la Centrala nucleară electrică Cernobâl)*. Materialele tezei, Chișinău, 2006.

5. Tintiuc D., Margine L., Lavric Al., *Отдаленные последствия здоровья и методы реабилитации участников ликвидации последствий аварий на Чернобыльской атомно-электрической станции*. Materialele Conferinței XV Științifice Internaționale, Chișinău, 2010.

6. ВОЗ. *Ответные меры системы общественного здравоохранения на угрозу применения биологического и химического оружия*. Руководство ВОЗ, Женева, 2001.

7. ro. Wikipediol. Org/Wiki/Accidentul nuclear de la Fukushima-Daiichi.

Rezumat

Accidentele nucleare la stațiile atomoelectrice, care sunt o sursă de radiație ionizantă, și alți factori nocivi eliminați în atmosferă au acțiune dăunătoare asupra sănătății populației. Dintre multitudinea factorilor nocivi care influențează sănătatea, pe primul loc se situează radiația ionizantă. Măsurile de preîntâmpinare a acestor catastrofe, precum și de protecție a sănătății populației sunt cele mai importante și actuale probleme ale umanității.

Summary

Nuclear accidents occurring at nuclear power stations are sources of ionizing radiation and other adverse factors eliminated into the atmosphere, which have bad consequences for population's health. From the multitude of adverse factors that influence health, ionizing radiation ranks first. Measures to prevent these catastrophes and to protect population's health are the most important and actual problems of society.

Резюме

Аварии на атомных станциях являются источником ионизирующего излучения, которое пагубно действует на здоровье населения. Из множества вредных факторов, действующих на здоровье, первое место занимает ионизирующая радиация. Меры по предупреждению этих аварий и по защите здоровья населения являются самыми важными из задач человечества.

PARTICULARITĂȚI MEDICO-SOCIALE ALE STĂRII DE SĂNĂTATE A PERSOANELOR SINGURATICE

Elena Florea, medic-rezident,
Anatol Negară, dr. în medicină, conf. univ.,
Tudor Grejdean, dr. hab. în medicină, prof.
univ., *Natalia Blaja-Lisnic*, dr. în medicină,
conf. cercet., *Victoria Voloceai*, doctorandă
USMF “Nicolae Testemițanu”,
Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie
din Republica Moldova

Actualitate. Singurătatea este un fenomen pe care o experimentăm cu toții la un moment dat al vieții. A fi singur este condiția indispensabilă a maturizării noastre. Conform studiilor unor autori, singurătatea este de 2 tipuri: emoțională și socială. Singurătatea emoțională provine din frica copilului mic, care se teme ca părinții să nu-l părăsească. Singurătatea socială provine din frica de a nu fi părăsit de prieteni, din sentimentul de a fi exclus. Singurătatea trăită la vârsta adultă nu ar fi altceva decât prelungirea acestor sentimente din copilărie. Pierderile suferite în copilărie predispun la singurătate în viața de adult. Singurătatea emoțională nu este altceva decât lipsa generalizată a figurii de atașament [2].

În medicină cercetarea singurătății, ca temă autonomă, a luat avânt abia în anii '70 ai sec. XX. Acest avânt se datorează, în mare parte, cărții lui Weiss, apărute cu titlul “Loneliness: The Experience of Emotional and Social Isolation” (Singurătatea. Experiența izolării sociale și emoționale) [5]. Dar cu această problemă umanitatea s-a întâlnit mult mai devreme. „Nu este bine să fie omul singur”, scrie în Cartea Genezei. Cu toate acestea, unele persoane trăiesc în singurătate, pentru că așa au ales în mod liber să trăiască, altele însă au ajuns singure fiind victimele unor circumstanțe ale vieții.

În ultimii ani, se evidențiază schimbări esențiale în structura demografică a populației. O tendință constantă de creștere a emigrației, divoțialitatea crescută, în special în cuplurile fără copii, precum și numărul mare de decese în rândurile cuplurilor au determinat apariția și dezvoltarea fenomenului de singurătate în Republica Moldova. La ora actuală acest fenomen nu are o răspândire largă, dar tendințele societății moderne inevitabil vor duce la creșterea progresivă a numărului de persoane singure [1].

Pe măsură ce efectele globalizării se manifestă, noi și noi amenințări își fac simțită prezența, noi necunoscute apar și asteptă răspunsuri. Distanțe care

acum nu foarte mult timp se parcurgeau în câțiva ani, se acoperă astăzi în câteva ore. În ciuda apropierii mai mari ca niciodată și a depășirii barierelor, în urma creșterii fără precedent a vitezei de circulație a informației, capacitatea de a comunica emoții și stări sufletești profunde este în scădere. Singurătatea tinde să devină o tară socială gravă, în plină epoca a comunicării; în SUA, spre exemplu, peste 26 de milioane de oameni traiesc singuri. Niciodată în istoria umanității o societate nu a mai cunoscut un asemenea grad de solitudine. Singurătatea devine o problemă majoră de sănătate [3].

Datele statistice ale Europei arată că în anul 1950 doar 10% din gospodării aveau doar o singură persoană. În 1994 numărul lor a ajuns până la 24%. La ora actuală, în Europa mai puțin de 10% din oamenii cu vârsta de 25-44 de ani trăiesc singuri, însă aproximativ 25% din cei de 65-74 de ani și circa 40% din persoanele de peste 75 de ani trăiesc singuri. Unii rămân foarte fericiți, dar se presupune că doar aproximativ fiecare a 8-a persoană se simte bine fiind singură [4].

Toate cele menționate au demonstrat că o analiză a stării de sănătate a populației singuratice din R. Moldova, țară în plin proces de tranziție economică, realitate care își pune cert amprenta pe calitatea vieții populației în totalitatea sa, poate reprezenta o posibilitate de a desprinde unele sugestii pentru eventualele strategii care să servească elaborării de politici viabile și eficiente.

Material și metode

A fost îndeplinit studiul descriptiv și selectiv. Pentru acumularea datelor primare a fost elaborat un chestionar în baza *Chestionarului de Autoevaluare, Psihologia Personalității, FSEd, USV, 2010-2011*. Numărul de persoane interviavate – 356, locul desfășurării studiului – orașul Chișinău.

Rezultate și discuții

În studiul efectuat populația singuratică a fost repartizată după sex astfel: bărbații au constituit 35,20%, iar femeile – 64,80%, cu o pondere mai mare a sexului feminin. Din rezultatele studiului realizat al populației singuratice, în raport cu grupele de vârstă interviavate în sondajul de opinii, se poate de concluzionat că ponderea majoră îi revine grupei de vârstă de 60-79 de ani, ceea ce constituie 44,40%, iar cea mai mică revine persoanelor de 30-39 de ani – 5,60%.

Majoritatea respondenților sunt pensionarii (83,40%), urmași de angajați (8,1%), șomeri (5,3%) și ponderea cea mai mică le revine celor casnici (1,5%) și invalizilor (1,7%) din totalul persoanelor interviavate în studiu. Un element important al sondajului de opinii este repartiția persoanelor interviavate conform nivelului de studii. Astfel, se poate de concluzionat că ponderea maximă de 32,6% îi revine segmentului

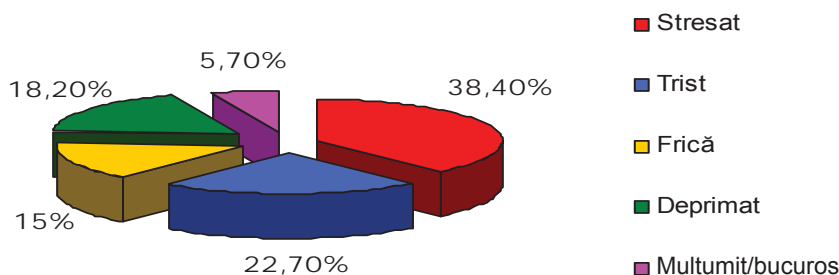


Figura 1. Ponderea emoțiilor a persoanelor singuratice.

cu studii medii de specialitate și ponderea minimă de 10,50% – persoanelor singuratice cu studiile claselor primare (cl. 1-4).

În cadrul sondajului de opinii al persoanelor singuratice au fost incluse și întrebări referitor la starea emoțională, testul la depresie, structura morbidității și cauzele singurătății. Testul privind aprecierea stării emoționale, a inclus următoarele afirmații: **”Știu să vorbesc despre problemele mele personale”** – ponderea maximală revine variantei de răspuns „niciodată” (68,8%) și cea minimală variantei „întotdeauna” (4,2%). **”Îmi face plăcere să-mi împărtășesc emoțiile cu alții”**, – ponderea maximală a fost la varianta de răspuns „niciodată” (75%), iar ponderea minimală (8,2%) la varianta de „întotdeauna”.

Un fenomen ce prezintă interes în sondajul de opinii al persoanelor singuratice este starea bună emoțională, adică cele mai frecvente emoții trăite pe parcursul ultimelor luni. Astfel, putem concluziona că ponderea maximală de 38,4% îi revine variantei de răspuns „stresat”, urmată de starea de tristețe cu 22,70%; pentru stările de frică și deprimare au optat, respectiv, 15% și 18,20% din respondenți, iar ponderea minimală de 5,7% revine răspunsului – „mulțumit/bucuros” (figura 1).

Prezintă interes, sondajul de opinii al persoanelor singuratice privind depresia test elaborat de cercetătorii de la University College London, format din 10 întrebări-standart, fiecare variantă de răspuns având baremul său – a-0, b-1, c-2, d-3, e-4. După suma răspunsurilor date, am stabilit gradul depresiei.

Rezultate obținute s-au repartizat în modul următor: ponderea maximală de 33% revine variantei “posibilitatea unei depresii ușoare”, iar ponderea mini-

mală de 2,5% revine grupului de persoane care suferă de “depresie severă”.

O altă întrebare din chestionar vizează maladiile cronice. La întrebarea **”Suferiți de maladii cronice? Specificați care maladie”** am primit următoarele variante de răspuns: ponderea maximală de 41,4% revine hiperetnsiunii arteriale, 21,90% – pancreatitei cronice, 24,70% – colecistitei cronice, 6,8% – hepatitelor, iar ponderea minimală de 3,5% revine alcoolismului, maladie socială, la baza apariției căreia deseori este singurătatea.

Factorii care au determinat singurătatea persoanelor intervievate au fost depistați prin întrebarea: **”Care sunt cauzele singurătății la Dvs?”**. Rezultatele sunt prezentate în figura 3.

O altă întrebare deosebit de importantă în condițiile singurătății este **”Cine are grijă de Dvs. în caz de boală?”**. Răspunsurile la această întrebare dovedesc încă o dată tendințele omului modern, de a fi preocupat doar de propriile probleme; ne-am dezvățat complet sa-i ascultăm pe alții, iar noțiunea de “ajutor reciproc” devine tot mai vagă în societatea modernă (figura 5).

Analiza rezultatelor obținute ne demonstrează că ponderea maximală de 78,6% îi revine variantei de răspuns „singur” și ponderea minimală de 9,3% revine variantei de răspuns „rudele”. Aceste date nu mai cer comentarii...

Concluzii

1. Ca urmare a înrăutățirii situației materiale a populației la sfârșitul anilor '90 ai sec. XX, s-a declanșat procesul de singurătate, având la bază: emigrarea populației, divorțurile și refuzul tinerei generații de a întemeia familii.

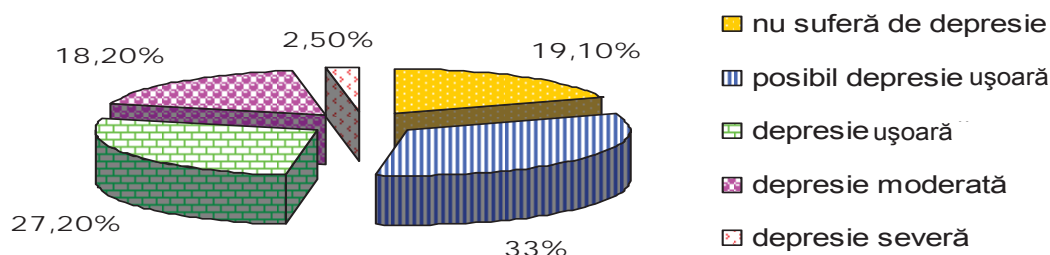


Figura 2. Ponderea stărilor predepressive și depresive la persoanele singuratice intervievate (%).

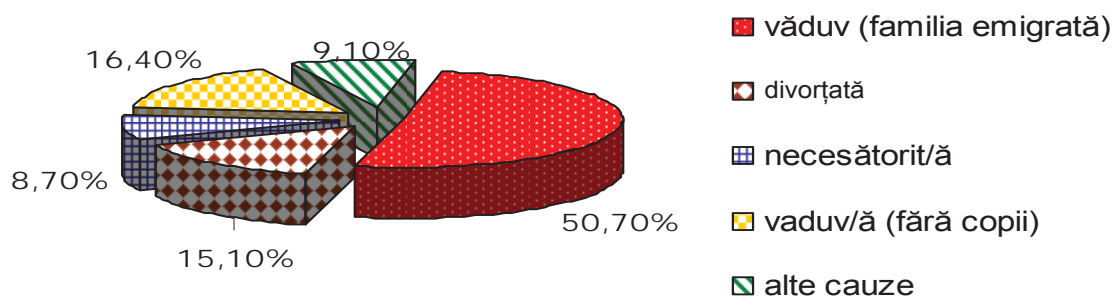


Figura 3. Ponderele cauzelor singurătății persoanelor intervievate (%).

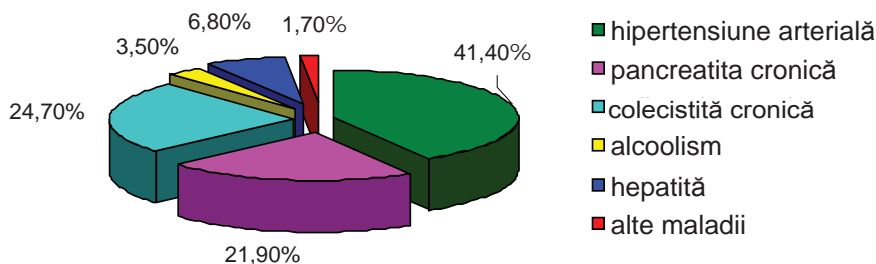


Figura 4. Ponderele structurii bolilor cronice la persoanele singurate intervievate în sondaj.

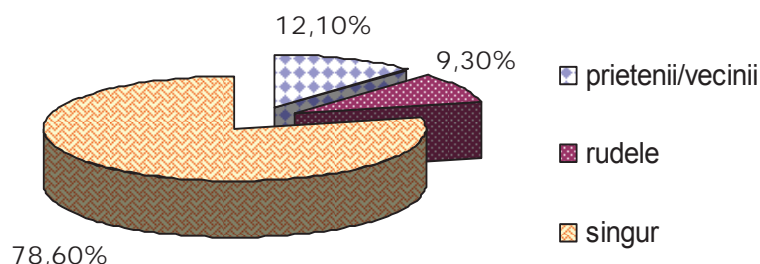


Figura 5. Ponderele ajutorului acordat în caz de boală persoanelor singurate intervievate (%).

2. Asistenții sociali și medicii de familie sunt actorii principali care urmează să se implice în rezolvarea problemelor de sănătate ale persoanelor singurate și au datoria de a semnaliza și comunica factorii de risc sociali și medicali, pentru a lua măsuri de menținere și promovare a sănătății acestui segment de populație.

3. Fenomenul de migrație a populației Republicii Moldova a impus necesitatea creării unui Serviciu de Stat de Migrațiune, în vederea dirijării proceselor migraționiste și diminuării numărului de persoane singure.

4. Specialiștii din Moldova susțin că există o lipsă de experți în domeniul asistenței medicale și sociale a persoanelor singurate, care ar elabora și implementa noi politici sociale pentru ocrotirea acestui segment vulnerabil de populație.

3. Debats D.L., (1998) *The measurement of personal meaning*. Wong, P.T. and Fry, P.S. (eds) *Hand book of Personal Meaning: Theory, Research and Application*. Mahwah, NJ: Erlbaum.

4. Derlega V.J., Margulis S.T., (1982) *Why Loneliness Occurs: The Interrelationship of Social-Psychological and Privacy Concepts*. Peplau L.A. & Perlman, D. (eds) *Loneliness: A sourcebook of current theory, research and therapy*. Wiley-Interscience Publication, New York.

Rezumat

Fenomenul singurătății nu reprezintă încă o problemă foarte acută pentru Republica Moldova, însă problemele socioeconomice ale țării duc la accelerarea și dezvoltarea acestui fenomen. Articolul elucidează aspectele medico-sociale ale persoanelor singurate. Pentru identificarea problemelor acestui segment de populație, a fost desfășurată chestionarea persoanelor respective.

Summary

The phenomenon of loneliness, at the moment is not an acute problem for Republic of Moldova. Unfortunately, the country's socio-economic problems lead the acceleration and development of this phenomenon. This article elucidates the medical and social issues of lonely persons. For identification of problems of this segment of the population, we were interviewing lonely persons.

Bibliografie

1. Tintiu D., Ețco C., Grossu Iu., ș.a., *Sănătate Publică și Management*. Chișinău: CEP Medicina, 2002, 720 p.
2. Debats D.L., Drost J. Hansen P. *Experiences of meaning in life: a combined qualitative and quantitative approach*. *British Journal of Psychology*. 1995; 86/3: 359-375.

Резюме

Феномен одиночества еще не является острой проблемой для Республики Молдова. Но социально-экономические проблемы страны ведут к акселерации и развитию данного феномена. Статья освещает медико-социальные аспекты одиноких людей. Для идентификации проблем данного сегмента населения было проведено изучение мнения одиноких личностей.

INFLUENȚA MORTALITĂȚII POPULAȚIEI ASUPRA SITUAȚIEI DEMOGRAFICE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Mihail Palanciuc, dr. în medicină, conf. cercetător, *Mihail Plopa*, dr. în biologie
Centrul Național de Management în Sănătate

Republica Moldova se încadrează, cu unele excepții, în limitele medii europene ale ratei natalității (10,6‰) și mortalității (12‰) și nu face excepție de la evoluția fenomenelor demografice înregistrate pe plan european. Ritmurile cu care decurge evoluția acestor fenomene în Republica Moldova se măsoară în câteva decenii, pe când tranziția demografică în țările europene se desfășoară pe parcurs de câteva secole [1].

În perioada de după anul 1990, în Republica Moldova se constată o reducere impunătoare a numărului populației, drept urmare a micșorării semnificative a ratei natalității și creșterii ratei mortalității populației – situație care trezește îngrijorare atât în rândurile specialiștilor în demografie, cât și în organele de conducere a Statului.

În acest studiu, un rol aparte îi revine mortalității, care reprezintă componenta negativă a mișcării naturale a populației, fiind fenomenul demografic al deceselor într-o populație dată într-o perioadă dată de timp (un an), având la bază decesul ca eveniment demografic. Este caracterizată prin influența directă asupra unor așa indicatorii ca nivelul natalității, sporul natural, speranța la viață, cu implicații în creșterea numerică a populației atât în structură pe grupe de vârstă, cât și în realizarea unui echilibru în structura populației pe grupe de vârstă.

Mortalitatea este unul dintre indicatorii demografici utilizați în măsurarea stării de sănătate a locuitorilor prin identificarea problemelor de sănătate și stabilirea priorităților acestora, permite stabilirea obiectivelor în programele de sănătate, servește la planificarea resurselor în sistemul de sănătate, precum și la evaluarea calității și eficacității activității în sistemul serviciilor de sănătate. Mortalitatea este un

fenomen puternic, care depinde în mare măsură de dezvoltarea economică și socială și de alte caracteristici ale unei societăți.

Pentru a produce o claritate asupra principalilor indicatori demografici din Republica Moldova, în *tabelul 1* sunt prezentate date despre natalitate, mortalitate și spor natural (în ‰), precum și speranța de viață la naștere (ani), în comparație cu media indicatorilor din țările Uniunii Europene (UE) pentru 2008, ultimul an disponibil din baza de date a Organizației Mondiale a Sănătății [2]. În tabel sunt prezentați doar indicatorii care reflectă diferențe mari (pozitive sau negative) pentru comparare cu mediile europene. De asemenea, la fiecare indicator, pentru comparație, sunt prezentate date din încă două state, unul cu cea mai înaltă și altul cu cea mai mică valoare a indicatorilor, din cele peste douăzeci de țări și grupe de țări incluse în această bază de date. După cum vedem, la toate variantele de indicatori Republica Moldova înregistrează valori nefavorabile, în comparație cu media indicatorilor statelor supuse analizei, inclusiv indicatorii țărilor UE.

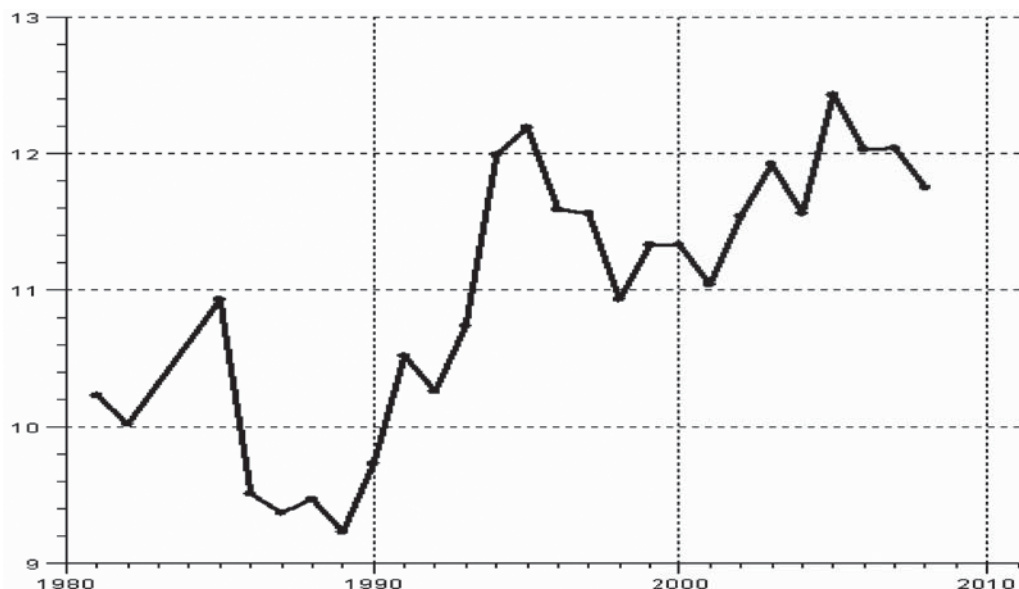
Tabelul 1

**Indicii demografici ai populației Republicii
Moldova și UE în anul 2008**

Țara	Natalitatea ‰	Mortalitatea ‰	Sporul natural ‰	Speranța de viață la naștere (ani)
Rep. Moldova	10,93	11,75	-0,82	68,42
UE	10,83	9,66	1,17	79,49
Kârgâzstan	24,25		17,07	
Germania	8,31			
Ucraina		16,37	-5,29	
Turcia		5,95		
Islanda				81,6
Kazahstan				67,18

Natalitatea populației în republică (10,93‰) este relativ la același nivel cu țările UE și de 2,2 ori mai joasă decât același indicator din Kârgâzstan - țară cu cea mai înaltă natalitate din cele peste douăzeci de țări și grupe de țări supuse comparației în baza de date OMS. Statul cu cel mai scăzut indicator al natalității în anul 2008 este Germania, care a înregistrat 8,31‰.

Indicile mortalității în Republica Moldova înregistrează în anul studiat 11,75‰ și este de două ori mai înalt decât în Turcia (5,95‰) și cu 2,09‰ mai înalt decât același indicator din UE. Cel mai înalt indicator al mortalității este înregistrat în Ucraina – 16,37 ‰.



Dinamica mortalității generale în Republica Moldova la 1000 de populație (sursă: Baza de date OMS).

Sporul natural în țara noastră, în anul 2008 a fost în continuare negativ (-0,82) și este cu 2,3‰ mai redus ca media din țările UE și incomparabil cu același indicator înregistrat în Kârgâzstan, care este de 17,07‰. Indicatorul cu cea mai redusă valoare a sporului natural aparține Ucrainei (-5,29‰).

Speranța de viață la naștere reprezintă numărul mediu de ani pe care o persoană îl poate trăi în mod obișnuit, exprimat la naștere. Valoarea acestui indicator în țara noastră este de 69,42 ani (2008) și ne demonstrează că populația republicii trăiește în medie cu 10,07 ani mai puțin decât populația țărilor UE și cu 12,32 ani mai puțin decât locuitorii Islandei, care înregistrează cea mai înaltă speranță de viață la momentul studiului (81,74 ani). Cea mai mică valoare a indicatorului menționat se atestă în Kazahstan – 67,18 ani.

Dinamica mortalității generale a populației țării noastre în ultimii 30 de ani (vezi figura) ne demonstrează o creștere continuă a acestui indicator, înregistrând cea mai mică valoare în anul 1989 (9,23‰) și cele mai mari valori în 1995 și 2005 – 12,19 și 12,43 la 1000 de populație corespunzător.

În tabelul 2 este prezentată mortalitatea populației în Republica Moldova și media indicatorului mortalității în țările UE și țările care înregistrează cel mai

înalt/cel mai redus indicator al mortalității. Din tabel vedem dinamica mortalității în perioada 2001 – 2008. Chiar și în această scurtă perioadă de timp, vedem că indicatorii mortalității din diferite țări au o tendință spre schimbare (micșorare sau creștere). Cel mai stabil este indicatorul mortalității populației în Turcia, fiind în același timp și cel mai mic.

Mortalitatea în țările Uniunii Europene demonstrează o scădere a acestui indicator cu 0,27‰ în 2008 față de anul 2001, iar în Republica Moldova indicele mortalității populației în cei opt ani înregistrează o creștere de 0,71‰, la fel ca și în Ucraina – țară cu cel mai înalt indicator al mortalității, care înregistrează o creștere în această perioadă cu 1,09‰ mai mult decât în anul 2001. După cum vedem, în Moldova avem o creștere în continuare a mortalității, în comparație cu țările sus-menționate.

În mortalitatea generală a populației este importantă mortalitatea specifică conform cauzelor de deces. După datele statistice din anuarul „Sănătatea Publică în Moldova” a Centrului Național de Management în Sănătate, peste 90% din decese sunt produse de doar cinci cauze (maladii) [3].

Pe primul loc se află decesele cauzate de bolile cardiovasculare (tabelul 3). Din această cauză, pe parcursul anilor 2008–2009 au decedat 56% și 56,1% co-

Tabelul 2

Dinamica mortalității generale a populației Republicii Moldova și UE la 1000 populație

Țara	Ani							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
RM	11,04	11,54	11,92	11,56	12,43	12,03	12,04	11,75
UE	9,93	10	10,13	9,74	9,81	9,63	9,67	9,66
Ucraina	15,28	15,73	16,07	16,1	16,66	16,27	-	16,37
Turcia	5,87	5,82	5,8	5,8	5,82	5,86	5,91	5,95

respunzător din toată populația decedată în acești ani. Ponderea acestora s-a majorat în perioada 1990–2009 de la 424,9 la 663,2 decese la 100000 locuitori, ori cu 157% față de anul 1990. De aici reiese că reducerea mortalității cauzate de bolile cardiovasculare ar putea aduce rezultate esențiale. Pe locul doi în structură se află tumorile care au o pondere de 13,4 și 13,6 corespunzător în anii 2008 și 2009.

Tabelul 3

Structura mortalității generale a populației pe cauze de deces (anii 2008, 2009 în %, fără raioanele de est ale R. Moldova)

Cauza de deces	Toată populația		Populația aptă de muncă	
	2008	2009	2008	2009
Bolile aparatului circulator	56	56,1	25,7	25,8
Tumori	13,4	13,6	18,4	18,2
Maladiile aparatului digestiv	9,6	9,8	15,7	16,3
Traume și otrăviri	8,5	8,2	20,9	20,4
Bolile aparatului respirator	5,9	5,5	7,3	6,5

Locul trei în structură le revine bolilor aparatului digestiv – 9,6% în anul 2008 și 9,8% în 2009. Deceasele cauzate de traume și otrăviri s-au plasat pe locul patru și au înregistrat 8,5% și 8,2% corespunzător pentru anii de studiu. Pe ultimul loc din cele cinci se află bolile aparatului respirator, cu o pondere de 5,9% și 5,5% (în anii 2008-2009).

O atenție deosebită merită studierea mortalității specifice pe cauze de deces la vârsta aptă de muncă, de care în mare măsură depind un șir de indicatori importanți atât demografici, cât și socioeconomi. După cum vedem din *tabelul 3*, pentru această categorie de vârstă principalele cauze sunt aceleași cinci menționate anterior, care ne dau în sumă 88% din toate decese, dar cu unele schimbări în ponderea lor. Pe primul plan rămân maladiile aparatului circulator (25,8%), locul doi revine traumelor și otrăvirilor, ceea ce înseamnă că 20,4% din toate decese în vârstă aptă de muncă revin persoanelor practic sănătoase. Pe locul trei sunt plasate tumorile (18,2%), urmate de bolile aparatului digestiv (16,3%), dintre care circa 80% revin hepatitelor cronice și cirozelor hepatice. Locul cinci aparține bolilor aparatului respirator 6,5%.

În concluzie putem menționa că atât mortalitatea generală a populației, cât și mortalitatea specifică conform cauzelor de deces trebuie să fie în permanență studiate și să se afle în vizorul conducerii sis-

temului de sănătate pentru elaborarea programelor profilactice, de reducere a noxelor, a fumatului, de micșorare a morbidității populației. Reducerea mortalității este un deziderat care poate fi atins numai prin consolidarea tuturor forțelor de plan socioeconomic, medical și managerial.

Este necesar să se facă o cercetare pentru evaluarea științifică a necesităților reale ale populației Republicii Moldova în servicii de sănătate și elaborarea măsurilor pentru satisfacerea acestor necesități, măsuri care vor influența direct ameliorarea situației demografice și securitatea demografică în țară.

Bibliografie

1. *Cartea Verde a Populației Republicii Moldova*. Comisia naț. pentru populație și dezvoltare (grupul de autori: Constantin Matei, Gheorghe Paladi, Valeriu Sainsus [et al.]; consultanți interni: Serghei Scherbov, Nicolae Botev, Vasile Gețeu). Ch.: Statistica, 2009, Tipogr. „Nova-Imprim” SRL. 65 p.

2. Европейская база данных *Здоровье для всех* (HFA – ДВ), ЕРБ ВОЗ. 01.01. 2011.

3. *Anuar Sănătatea Publică în Moldova (anul 2008)*, / red. șef. M. Ciocanu. Centrul Național de Management în Sănătate, Chișinău, 2010.

Rezumat

După anul 1990, în Republica Moldova se înregistrează o reducere impunătoare a numărului populației, drept urmare a micșorării semnificative a ratei natalității și creșterii ratei mortalității. În lucrare sunt prezentate și analizate datele natalității, mortalității populației și sporului natural (în ‰), precum și speranța de viață la naștere (ani), în comparație cu media indicatorilor similari din țările Uniunii Europene pentru anul 2008 din baza de date a Organizației Mondiale a Sănătății. Pentru comparație, sunt prezentate date din state cu cea mai înaltă și cu cea mai mică valoare a acestor indicatori din cele peste douăzeci de țări și grupe de țări incluse în această bază. După toate variantele de indicatori Republica Moldova înregistrează valori nefavorabile în comparație cu UE.

Summary

After 1990 the Republic of Moldova has established an impressive decrease of population, following the significant decrease of birth rate and increase of population's death rate of population. Here we present and analyze data on birth, mortality and natural increase (in ‰) and life expectancy at birth (years) compared with the average indicators for European Union countries for 2008 from the database of the World Health Organization. For comparison, data from two countries is presented, one by one with the highest and the lowest value of the indicator in over twenty countries and groups of countries included in this basis. In all variations of indicators Moldova has a bad record in comparison with EU values.

Резюме

После 1990 года в Республике Молдова наблюдается заметное сокращение численности населения, в результате значительного снижения рождаемости и темпов роста общей смертности населения. В работе представлены и проанализированы данные о рождаемости, смертности и естественном приросте (в ‰), а также данные об ожидаемой продолжительности жизни при рождении (в годах), по сравнению со средними показателями стран Европейского союза за 2008 год из базы данных Всемирной организации здравоохранения. Для сравнения представлены подобные данные стран с самыми высокими и с самыми низкими показателями из более двадцати стран, входящие в эту базу данных. Во всех вариантах показатели Республики Молдова являются неблагоприятными в сравнении с ЕС.

SCREENINGUL FAMILIILOR CU RISC SPORT DE CANCER EREDITAR AL ORGANELOR REPRODUCTIVE LA FEMEI

Irina Tripac, cercetător științific
IMSP Institutul Oncologic

În ultimul timp, se atestă o tendință de creștere fermă a morbidității de formațiuni maligne și a mortalității cauzate de acestea. Anual se înregistrează până la 10 mil. de cazuri noi de maladii oncologice și peste 16,2 mil. de oameni mor de cancer [1, 2].

Problema fundamentală în tratamentul cancerului constă în adresarea tardivă a pacientului la medic și, ca urmare, depistarea stadiilor avansate ale procesului, în momentul în care tratamentul radical al cancerului este deja imposibil. La momentul actual, practic la 70% din pacienți cancerul organelor genitale feminine este inițial depistat la stadiile III-IV, când tratamentul este deja neeficient [3].

Profilaxia cancerului cu diversă localizare se bazează, mai întâi, pe cercetarea și cunoașterea factorilor de risc. La baza concepției contemporane a cancerogenezei se află procesul multifactorial și multistadial. Se consideră că la baza apariției formațiunilor maligne se află factorii ce provoacă mutații de gene, atât genetice, cât și extraambientale [5]. Este important să menționăm că doar 10% din tumorile maligne sunt provocate în mod nemijlocit de factorii ambientali, în timp ce un rol important în dezvoltarea cancerului îl joacă factorul genetic [6].

Unul dintre factorii principali de depistare timpurie a cancerului, la momentul actual, este formarea grupurilor de risc la apariția tumorilor [7]. Totuși, în pofida numărului mare al noilor metode de diagnos-

tic, orientate spre depistarea și formarea grupurilor de risc oncologic, în cazul screeningului de masă nu există o metodă universală [8]. Un rol important îl au depistarea predispoziției familiale spre neoformațiunile maligne, cercetarea motivelor de apariție a cancerului cu o localizare aparte în componența diverselor sindroame familiale.

Actualmente sunt identificate cel puțin 8 sindroame ereditare, care se manifestă prin predispoziție familială la apariția cancerului organelor genitale feminine. Trei dintre ele se manifestă prin predispoziție familială la cancerul cu una și aceeași localizare: cancer ovarian familial, cancer endometrial familial, cancer mamar familial.

Cinci sindroame se caracterizează prin predispoziție sistemică la apariția cancerului ovarian (CO), mamar (CM), endometrial (CE) și cu alte câteva localizări:

- sindromul cancerului mamar / ovarian familial;
- sindromul cancerului mamar / ovarian / endometrial;
- sindromul cancerului mamar / endometrial / ovarian / rectal familial (sindromul Lynch-II);
- sindromul cancerului mamar / endometrial / organelor tractului gastrointestinal / pulmonar familial;
- sindromul endometrial / organelor tractului gastrointestinal familial.

Unul dintre cele mai răspândite sindroame ale cancerului ereditar al organelor genitale feminine este sindromul Lynch-II – cancer colorectal nepolipozic ereditar (CCNE) [9]. O serie de savanți au depistat un șir de mutații genetice legate de acest sindrom, care în stare normală remediază devierile de ADN – hMLH1, hMSH2, PMS1, PMS2 și MSH6 [10]. Unul dintre semnele cele mai caracteristice ale CCNE este nivelul înalt de instabilitate al genomului, și anume instabilitatea succesiunilor de microsateliți [11]. Dereglările ce au loc în succesiunile de microsateliți, care confirmă posibilele defecțiuni genice, provoacă dereglări în formarea complexelor de reparație, care mențin exactitatea ADN-ului în procesul de replicare [12].

Conform deciziei Organizației Mondiale a Sănătății, prin termenul de **screening** se subînțelege „investigarea pacienților, care poate fi efectuată în mod rapid și în masă și care poate duce la clasificarea pacienților, precum și delimitarea „posibililor bolnavi” de „posibilii sănătoși”. Majoritatea metodelor de diagnosticare nu pot fi utilizate din cauza volumului mare de muncă și a cheltuielilor sporite. Metodele de screening existente sunt puțin eficiente și permit depistarea neoformațiunilor doar la 2% din cazuri. Prin urmare, un caracter prioritar în acest caz i se atribuie

prelucrării și introducerii în practica medicală a noilor metode-standard de screening, admisibile și pentru oricare alte instituții [5].

Screeningul va corespunde următoarelor cerințe: să posede o sensibilitate și specificitate înaltă, să pricinuiască daune minime sănătății persoanelor examinate; aparatul trebuie să fie simplu în exploatare și întreținere; valoarea cheltuielilor trebuie să fie admisibilă [13]. În ceea ce privește eficacitatea unei sau altei metode de screening, aceasta poate fi apreciată în baza reducerii morbidității din cauza cancerului în regiunea în care s-a desfășurat screeningul, în comparație cu regiunile în care acesta nu s-a efectuat. Screeningul familiilor cu anamneză de cancer agravat corespunde cerințelor indicate mai sus.

Cercetările genético-epidemiologice efectuate anterior au demonstrat o frecvență înaltă de acumulare a neofomațiilor maligne în familiile bolnavilor de cancer colorectal, cancer de corp uterin, cancer ovarian, cancer mamar. La rudele de gradul întâi, apariția aceleiași patologii este de 2-3 ori mai sporită decât la restul populației. Toate acestea atestă riscul înalt de realizare a predispozițiilor ereditare la cancer la rudele consangvine afectate oncologic [14].

Persoanele cu un risc înalt familial (în familie există 2 sau mai multe cazuri de neofomațiuni maligne) necesită o atitudine specială de screening, comparativ cu cei care posedă un risc moderat și au nevoie de un screening standard. Modul de abordare constă în tentativa de a identifica persoanele cu un risc oncologic înalt, adică dispuse sporadic la apariția neofomațiilor maligne (inclusiv neofomațiunile maligne primare-multiple). O astfel de abordare a screeningului este justificată economic, deoarece permite limitarea considerabilă a numărului persoanelor investigate, îmbunătățirea depistării patologiei precanceroase și canceroase în grupurile de risc examinate și, totodată, reducerea cheltuielilor pentru depistarea și tratarea patologiei.

Prin urmare, screeningul și monitoringul familiilor agravate ereditar trebuie să devină parte a programului de profilaxie a neofomațiilor maligne, incluzând evaluarea riscului familial și a sănătății pe parcursul întregii vieți.

Prima etapă a screeningului include ansamblul măsurilor de organizare, orientate spre atragerea familiilor care suferă de neofomațiuni maligne (cancer de corp uterin, cancer ovarian, cancer mamar sau cancer de colon) la consultația medico-genetică. Ca indicații pentru consultația genetică urmează a fi utilizate criteriile clinico-genealogice cunoscute de predispunere ereditară la neofomațiunile maligne:

- anamneza familială agravată (existența a două și mai multe rude afectate de cancer de corp uterin,

cancer ovarian, cancer mamar sau cancer de colon);

- forma verticală de transmitere a maladiei în familie (mamă-fică);

- prezența în familie a bolnavilor cu tumori primare-multiple, inclusiv afectarea bilaterală a organelor pare;

- existența în familie a persoanelor afectate la vârstă fragedă – până la 40 de ani.

A doua etapă este identificarea persoanelor cu predispunere ereditară la cancerul organelor sistemului de reproducere feminin. Poate fi efectuată, în mod real, doar la nivelul consultației genetice specializate. Diagnoza genetică se stabilește prin metodele de cercetare sindromologice și clinico-genealogice. Această diagnoză se precizează cu ajutorul metodelor molecular-genetice.

A treia etapă constă în monitoringul clinic specializat al persoanelor cu predispunere ereditară la cancerul organelor sistemului de reproducere feminin.

Screeningul cancerului endometrial. La etapa actuală, metodele clinice principale ale screeningului cancerului endometrial rămân a fi chiuretajul de diagnostic și ultrasonografia [15]. Totuși, criteriile ultrasonografice ale screeningului în cazul proceselor patologice endometriale au un șir de limitări. Analizând datele ultrasonografice în limitele examinării populaționale a femeilor din diverse grupuri de vârstă, putem face următoarele concluzii [16]:

- în perioadele de reproducere și de premenopauză utilizarea sonografiei nu este oportună din cauza nivelului redus de informație;

- totuși, în perioada de premenopauză, indicii USG sunt foarte mari și constituie 97,1%.

Astfel, luând în considerație indicatorii înalți ai sensibilității (90,9%) și specificității (92,3%) USG în grupul bolnavilor de cancer endometrial în postmenopauză, este oportun să se limiteze metoda dată de screening conform grupului de vârstă, și anume în perioada de postmenopauză [15]. Metoda în cauză nu oferă totuși o caracteristică precisă a procesului patologic din cavitatea uterină, care poate fi obținută doar prin realizarea chiuretajului de diagnostic uterin, cu investigația morfolologică ulterioară.

Conform datelor unui șir de investigații, metoda cea mai informativă de screening al cancerului endometrial este histeroscopia cu biopsia endometrială aspirativă (sensibilitatea – 93,8%, specificitatea – 91,3%). Cheltuielile de depistare a patologiei corpului uterin, însă, sunt destul de mari [18].

În ceea ce privește eficiența în diagnostic a chiuretajului uterin, în posibilitatea depistării cancerului endometrial, conform opiniei unor autori se poate de semnalat că în cazul unui șir de procese patologice și stări endometriale, însoțite de hemoragii uterine,

raclajul clinic al cavității uterine nu poate determina cauza hemoragiei [19]. Totodată, rolul primordial în diagnosticarea timpurie a cancerului endometrial revine raclajului clinic al cavității uterine, cu investigația histologică ulterioară.

Aplicarea tomografiei computerizate (TC), rezonanței magnetice nucleare (RMN) asigură stabilirea cu o înaltă precizie a volumului și gradului de răspândire a procesului tumoral, evaluarea eficacității terapiei aplicate și depistarea recidivei tumorale. Totuși, aceste metode nu sunt admisibile pentru efectuarea screeningului, din cauza cheltuielilor sporite.

Screeningul cancerului ovarian. Mult mai convenabilă, din punct de vedere economic, este sonografia, dar și aceasta, fiind o metodă specifică și foarte sensibilă, permite stabilirea prezenței patologiei doar în 1,5 – 2% din toate examenele.

Cu regret, încă nu s-a depistat markerul tumoral ideal nici pentru diagnosticarea cancerului ovarian, nici a cancerului mamar, nici a cancerului endometrial. Cel mai studiat este antigenul cu structură glicoproteică, localizat la suprafața neoformațiilor epiteliale ale ovarelor – Ca-125. Totuși, determinarea nivelului său permite diagnosticarea primei faze a cancerului ovarian doar în 50% din cazuri [19].

Metodele chirurgicale de profilaxie a cancerului organelor sistemului de reproducere la purtătoarele de gene patologice, de asemenea, nu asigură o garanție eficientă. Astfel, J.K. Tobacman, încă în anul 1982, a comunicat despre evoluția canceromatozei peritoneale care, conform structurii histologice, nu se deosebea de cancerul ovarian, aproximativ peste 5 ani după efectuarea ooforectomiei profilactice la 11% din bolnavii care făceau parte din grupul de risc ereditar de cancer ovarian [20]. Cercetătorii încă nu au ajuns la o opinie comună cu privire la determinarea vârstei la care e necesar să se efectueze ooforectomia profilactică, întrucât cancerul ovarian rareori se dezvoltă la vârsta de până la 45 de ani (11 la 100 000 de femei în grupul de risc), iar riscul de dezvoltare a complicațiilor legate de sindromul de postcastrare poate majora riscul evoluției cancerului.

Screeningul cancerului mamar. Screeningul mamografic permite depistarea unui spectru amplu de neoformațiuni – de la microfocuri *carcinoma in situ* până la marile focare de afecțiune. Determinarea mărimii tumorilor diagnosticate este ca un criteriu important de evaluare a calității screeningului și de determinare a posibilității mamografiei de a depista tumorile impalpabile. Screeningul mamografic trebuie efectuat cu periodicitatea o dată în doi ani la vârsta de 40 de ani și mai mult, deoarece anume în acest grup de vârstă se semnalează cel mai înalt nivel de îmbolnăvire.

În anul 2002, membrii Grupului american de lu-

cră în profilactica cancerului mamar (US Preventive Services Task Force – USPSTF) și-au expus părerea în favoarea unei investigații fizice anuale a glandelor mamare la femeile de peste 40 de ani, efectuarea mamografiei la fiecare 1–2 ani la femeile de peste 50 de ani și efectuarea unui screening timpuriu la femeile cu un risc sporit de evoluție a cancerului mamar [12]. Investigațiile efectuate anterior, care se limitau doar la examinarea și palparea glandelor mamare, au fost însoțite de un mare număr de greșeli de diagnostic (până la 28-30%). Prin urmare, depistarea frecventă a primei faze nu depășea 13-16% din cazuri, ceea ce ducea la un număr mare de intervenții chirurgicale inutile în scop clinic. [21].

Riscul cancerului mamar este înalt la femeile sănătoase aflate în menopauză, cu o anamneză familială agravată (în cazul cancerului mamar cu una sau mai multe rude de gradul întâi sau cu două și mai multe rude de gradul doi de rudenie), în cazul anamnezei familiale de purtare a BRCA-1 și BRCA-2 (*BReast CAncer*) și în alte situații. [22].

În momentul efectuării testării genetice și a screeningului la 251 de femei-purtătoare de mutații ale genelor BRCA, frecvența apariției neoformațiilor maligne a crescut substanțial (21 de cazuri de cancer mamar, ovarian, al trompelor uterine). 29 de femei au fost supuse mastectomiei profilactice, la 2 dintre ele a fost depistat carcinomul intraductal. Din 90 de femei supuse extirpării profilactice a ovarelor, doar la 1 s-a depistat cancerul ovarian precoce și la 1- cancerul trompelor uterine precoce. Studiul dat demonstrează oportunitatea efectuării testării genetice și conform indicilor – implicărilor operaționale profilactice la purtătorii de mutații ale genelor BRCA1 și BRCA2, în scopul depistării cazurilor de cancer precoce mamar sau ovarian [23,24].

Conform datelor de screening în masă, realizat în Elveția, printre familiile cu predispunere ereditară la cancer mamar sau ovarian a fost semnalată o mai mare frecvență a prezenței cancerului mamar comparativ cu cancerul ovarian, al pancreasului și prostatei, decât la restul populației [6].

Screeningul cancerului de colon. Eficacitatea screeningului cancerului de colon prin intermediul testului de sânge ascuns în fecale a fost confirmată în câteva investigații speciale. În investigație au fost antrenați peste 46550 de persoane, care întâmplător erau incluși în grupurile de IFSA (investigația fecalelor la sânge ascuns) anual, IFSA efectuată o dată la 2 ani sau control. În grupurile de screening, cazurile de îmbolnăvire de cancer de colon au fost cu aproape 20% mai puține, decât în grupul de control [25].

Astfel, de exemplu, investigația efectuată în statul Minnessota (SUA), în care au fost antrenați 48000

de persoane, a demonstrat faptul că testarea anuală la sânge ascuns în fecale reduce cu 33% morbiditatea din cauza cancerului de colon. În grupul în care screeningul a avut loc o dată la 2 ani, mortalitatea s-a redus cu 21% [26].

În cazul investigației efectuate în Finlanda, 62000 de persoane au fost repartizate în grupuri de control și experimentale. Participanților ultimului grup, în decursul a 13 ani, o dată la 2 ani li se efectua testarea la sânge ascuns. Peste 10 ani mortalitatea de cancer de colon s-a redus în grupul experimental cu 18% [27]. În investigarea în cauză pentru prima dată s-a demonstrat că efectuarea IFSC de screening reduce cazurile de îmbolnăvire cu cancer de colon, precum și cazurile de deces din cauza acestei maladii. Totuși, se pare că testul la sângele ascuns este pozitiv în medie doar la 1-5% din persoane, dintre ele în 2-10% din cazuri apare cancerul, iar în 20-30% – polipi adenomatozi ale colonului. Din această cauză, IFSC poate fi considerat o metodă insuficient de precisă. Cu toate acestea, rezultatele acestei investigații sunt foarte importante [28, 29, 30].

Obiectivele cu privire la elaborarea noilor tehnologii de diagnosticare timpurie și profilactică a cancerului organelor sistemului de reproducere la femei în familiile agravate ereditar include elaborarea programelor de screening, cu utilizarea metodelor clinico-genealogice, care permit identificarea familiilor cu risc înalt, precum și reducerea morbidității din cauza neoformațiilor maligne.

Ritmurile investigațiilor neoplazmelor familiale afectează imaginația – în ultimii zece ani ai secolului trecut oncogeneticii au stabilit principiile comune de transmitere a sindroamelor tumorale din generație în generație; au identificat gene specifice, responsabile de apariția cancerului familial; au elaborat teste molecular-genetice care permit discriminarea oncopatologiei ereditare și sporadice, depistarea purtătorilor sănătoși de mutații ale genelor și diagnosticarea prenatală a afecțiunilor genetice asociate oncologic.

Bibliografie

1. Комарова Л. Е., *Снижение смертности от рака молочной железы как результат программ скрининга*. IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку, 2006, с. 73-77.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М., *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 г.* Москва, 2007, с.160.
3. Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., *Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции*. Пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2005.
4. Махсон А. Н., Брандт Н. Б., Алексеев С. Г., Новожилова Е. Н., Новожилов М. В., Миронова Г. А., Баранов А. Н. и соавт., *Новые возможности и перспективы ранней диагностики злокачественных опухолей*. Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва, 2005, с. 11-14.
5. Хасанов Р. Ш., Шакиров К. Т., Гилязутдинов И. А., Карпенко Л. Г., *Совершенствование организационных технологий раннего выявления злокачественных новообразований*. IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку, 2006, с. 77-80.
6. Ганина К. П., Полищук Л. З., Бучинская Л. Г., *Цитоморфология и цитогенетика рака эндометрия*. Киев, 1990, 160 с.
7. Акуленко Л., *Генетика и рак органов женской репродуктивной системы*. Медицинская газета, Москва, 2005.
8. Лазарев А. Ф., Петрова В. Д., Терехова С. А., *Многофакторный анализ и цифровые технологии при формировании групп высокого онкологического риска*. X Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. Москва, 2005, с. 49-52.
9. Van den Bos Maartje, van den Hoven Mabel, Jongejan Esther. *More Differences Between HNPCC-related and Sporadic Carcinomas From the Endometrium as Compared to the Colon*. American Journal of Surgical Pathology, 2004; 28(6):706-711.
10. Vasen H. F., Mecklin J. P., Khan P. M. et al., *The International Collaborative Group on Hereditary NPCC*. Dis. Colon Rectum, 1991; 3(5):424-425.
11. Peltomäki P. et al., *Germ-line mutation of the hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred*. Gastroenterology, 1997; 113(4):1146-1158.
12. Miyaki M., Konishi M., Tanaka K. et al., *Germ-line mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Nat. Genetic, 1997; 17(3):271-272.
13. Белев Н.Ф., Самогья Е.Е., Казубская Т.П., Гарькавцева Р.Ф., *Генетика рака желудочно-кишечного тракта*. Вестн. Росс. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН, 2001; 2: 35-41.
14. Костевич Г. В., Литвинова Т. М., Косенко И. А., *К вопросу о популяционном скрининге РТМ*. Сибирский онкологический журнал. Материалы конференции, 2007:137.
15. Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова В. Л., *Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия*. Практическая онкология, 2008; 5(1):16-24.
16. Ашрафян Л. А., *Стандартизованная диагностика рака эндометрия*. Дис. Канд. Мед. Наук. Москва, 1998.
17. Bucy G. S. et al., *Clinical stage I and II endometrial carcinoma treated with surgery and/or radiation therapy: analysis of prognostic and treatment related factors*. Gynecol. Oncol., 1989; 33:290-295.
18. Харченко Н. В., *Возможности сонографии*

в первичной и уточняющей диагностике рака эндометрия. Дис. Канд. Мед. Наук. Москва, 1995.

19. Brioschi P. A., Irion O., Bischof P. et al., *Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study*. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1987; 94(3): 196–201.

20. Tobacman J.K., *Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families*. Lancet 1982; 2(8302): 795-7.

21. Humphrey L.L., Helfand M., Chan B.K.S., *Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern. Med., 2002; 137:347-360.

22. Hartman et al., *Incidence and Prognosis of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer*. J. Clin. Oncol., 2007; 25: 4210-4216.

23. Scheuer L., Kauff N., Robson M. et al, *Outcome of Preventive Surgery and Screening for Breast and Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers* J. Clin. Oncol., 2002, 5: 1260-1268.

24. Bermejo J., Lorenzo, Hemminki K., *Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing*. Annals of Oncology, 2004; 15(12):1834-1841.

25. Faivre J., Tazi M., Milan C., Lejeune C. et al., *L'étude bourguignonne d'évaluation du dépistage de masse du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte dans les selles*. Gastroenterol. Clin. Biol., 1999; 23:88.

26. Syrigos K.N., Charalampopoulos A., Ho J. L., Zbar A. et al., *Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer*. Annals Surgical Oncology, 2002; 9(5):439-443.

27. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., et al., *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study*. N. Engl J. Med., 1993; 328:1365–1371.

28. Mandel J.S., Church T.R., Ederer F., Bond J.H., *Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood*. J. Natl. Cancer Inst., 1999; 91:434–7.

29. Kronberg O., Fenger C., Olsen J., Jorgensen O.D., Sondergaard O. *Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test*. Lancet., 1996; 348:1467–1471.

30. Hardcastle J.D., Chamberlain J.O., Robison M.H., et al., *Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer*. Lancet, 1996; 348:1472–1474.

Rezumat

În acest articol a fost descris programul complex de screening al familiilor cu risc sporit de cancer ereditar (cancerul organelor reproductive la femei), care oferă posi-

bilitatea de a înțelege mai bine biologia procesului malign și permite precizarea mecanismelor patogenizei neoformațiilor maligne și a celor primar-multiple ale organelor sistemului reproductiv la femei. Au fost elaborate criteriile ale riscului pentru rudele bolnavilor cu cancer endometrial, cancer ovarian, cancer mamar, cancer colorectal și neoformațiuni maligne primar-multiple în funcție de factorii medico-genetici și clinici. A fost creat algoritmul depistării timpurii a cancerului în familiile cu risc oncologic sporit ereditar (cancerul organelor reproductive la femei). Aceasta dă posibilitatea de a efectua monitoringul bolnavilor oncologici și al rudelor afectate de neoformațiuni maligne și/sau benigne din familiile cu risc ereditar de îmbolnăvire, va permite evidențierea oncopatologiei la etapele cele mai timpurii și justificarea abordărilor profilaxiei secundare a neoformațiilor maligne.

Summary

In this article the complex screening program for families with high hereditary cancer risk (cancer of female reproductive organs) is represented. It's offer the possibility to have a better understanding of malign process and allow to itemize the pathogenic mechanism of new formed maligns and primary multiple ones of female reproductive system parts. A range of risk criteria, conditioned by hereditary and clinical conditions, for relatives of patient with endometrial cancer, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, primary multiple tumors was elaborated. An algorithm of advanced hunting out of cancer in families with high hereditary cancer risk (cancer of female reproductive organs) was elaborated. Both of them allow screening of patients and their relatives form families with high hereditary cancer risk, affected by malignant or benign formation, will allow to organize the screening an the primary stage and will justify the usage of secondary prophylaxis measures of malign formations.

Резюме

В этой статье описана комплексная программа скрининга высокорисковых семей, которая поможет лучше понять биологию злокачественного процесса и позволит уточнить механизмы патогенеза злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин и ПМЗН. Разработаны критерии риска для родственников онкологических больных с наследственными синдромами, РТМ, РЯ, РТК и ПМЗН в зависимости от медико-генетических и клинических факторов. Результаты внедрения в клиническую практику такого подхода позволят рекомендовать его в качестве модели для создания в системе противораковой борьбы нового направления – системы онкогенетической профилактической помощи лицам с отягощенным онкопатологическим генотипом.

EDUCAȚIA PENTRU SĂNĂTATE ȘI PROMOVAREA MODULUI SĂNĂTOS DE VIAȚĂ

*Constantin Ețco*¹, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Varfolomei Calmâc*², dr. în medicină, *Ion Bahnarel*², dr. hab. în medicină, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Centrul Național de Sănătate Publică²

Introducere

Succesele economice ale statelor sunt determinate direct de cel mai eficient factor de producție, care este capitalul uman, exprimat în cunoștințele, competențele, capacitățile creative și calitățile morale ale membrilor societății. Neglijarea problemelor medicale, igienice și sociale ale populației diminuează esențial sănătatea generală a populației, reușita în cadrul învățământului, obținerii profesiei, activității de muncă, apreciază în final nivelul de trai, atât al individului, cât și al societății [1, 2, 4, 8, 9].

Cele mai complicate și costisitoare probleme sociale și de sănătate, inclusiv apariția și frecvența bolilor cronice de astăzi, sunt influențate de circumstanțele modului de viață, provocate în majoritatea cazurilor de comportamentul și deprinderile nesănătose, care se formează în copilărie și adolescență, ulterior însoțind întreaga viață [6,7,10].

Etapă de tranziție la economia de piață creează premise obiective pentru reformarea activității din domeniul medicinei preventive și a sistemului sănătății în [3, 6, 8]. Concepția reformării sistemului sănătății trebuie să prevadă perfecționarea sistemului de educație socială a populației și conștientizarea responsabilității persoanei față de propria sănătate [1, 2, 6, 9].

După datele lui I. P. Lisițan, în structura factorilor care influențează sănătatea, modul (stilul) de viață constituie 50-55% din totalul factorilor de risc. Conform datelor literaturii, potențialul comportamentului în profilaxia afecțiunilor cardiovasculare constituie 60-80%, a bolilor oncologice – 40-70% și diabetului zaharat – 50-80% etc. Aceasta confirmă faptul că majoritatea bolilor cronice de astăzi sunt consecința condițiilor de viață din tinerețe și sunt influențate de circumstanțele modului de viață [10].

Modul de viață, comportamentul, atitudinile și obiceiurile pe care le are un individ au impact asupra stării de sănătate. Astfel, există necesitatea reorientării activităților în domeniul sănătății publice spre Medicina Omului Sănătos, cu susținerea și promovarea măsurilor profilactice, în special de educație pentru sănătate (EPS) și promovarea mediului sănătos de viață (PMSV) [1, 3, 5, 6, 8].

Comportamentele pot fi influențate prin funcția social-educativă, scopul acesteia fiind de a-l ajuta pe om să-și găsească completa sa integrare în cadrul vieții familiale, profesionale și sociale. O populație sănătoasă este cea care de la o vârstă fragedă cunoaște și aplică măsuri de protecție și promovare a sănătății, pentru a putea „naviga” printre provocările pe care le întâlnim la tot pasul.

Declarația, prin Scopul 11 privind noile strategii de sănătate, a Biroului Organizației Mondiale a Sănătății pentru Europa „Un mod (stil) mai sănătos de viață”, cu obiectivul „Sănătatea 21 – sănătate pentru toți în secolul 21”, recomandat pentru toate țările, accentuează: „Către anul 2015 oamenii din toate părțile societății trebuie să accepte un mod mai sănătos de viață”. Prin acest scop OMS-EURO nu numai că accentuează importanța EPS și PMSV pentru sănătatea publică, ci servește și ca un pilon strategic în elaborarea strategiilor naționale orientate spre ameliorarea situației din domeniul dat [6].

În atingerea scopului propus trebuie să se depună toate eforturile pentru întărirea activă și promovarea unui mod sănătos de viață (MSV), care s-ar caracteriza printr-un comportament sanogen cu o alimentație echilibrată, practicarea culturii fizice, unei vieți conjugale normale, prin capacitatea de a depăși situațiile de stres, decizia de deprinderi dăunătoare pentru sănătate, cum ar fi fumatul, consumul abuziv de alcool și administrarea drogurilor, precum și alte aspecte care contribuie la întărirea sănătății.

Educația pentru sănătate este unul dintre elementele importante ale activității de profilaxie, care organizează și coordonează activitatea atât a sectorului medico-sanitar, cât și a altor sectoare ca învățământul, organizațiile civice, Biserica, asociațiile de diferit fel, unitățile de producere/comerciale de stat sau particulare în realizarea măsurilor de EPS și PMSV [6, 7].

Schimbările esențiale din Republica Moldova de ordin politic, economic și social au condus în anii '90 ai sec. XX la înrăutățirea finanțării măsurilor de prevenție, îndeosebi de educație pentru sănătate. Au fost lichidate structurile serviciului de iluminare sanitară, fără transmiterea funcțiilor centrelor de medicină preventivă (CMP), în unele CMP (45%) au fost reduse funcțiile specialiștilor pe iluminare sanitară, cu lichidarea cabinetelor respective.

Reformarea activității în domeniul profilaxiei este dictată și de necesitatea reducerii cheltuielilor neproductive, sporirii eficienței măsurilor profilactice [1, 3]. Studiile efectuate în Centrul medical al statului Michigan (SUA) au stabilit că fiecare dolar, utilizat pentru iluminarea sanitară, a adus o economie de 6 dolari.

Cele menționate, de asemenea și reformele ce se

efectuează în ocrotirea sănătăţii, inclusiv în serviciul de medicină preventivă, trecerea la medicina prin asigurare medicală impun necesitatea elaborării şi promovării unei noi concepţii şi unei strategii de dezvoltare a activităţilor de EPS şi PMSV.

Scopul lucrării a fost evaluarea activităţii de educaţie pentru sănătate şi promovarea modului sănătos de viaţă, cu elaborarea concepţiei şi strategiei de optimizare a lor, ca un element de bază al Politicii de Sănătate.

Materiale şi metode

Pentru realizarea scopului şi a obiectivelor tratate în studiu, au fost utilizate mai multe metode de cercetare: sociologică, istorică, analitică, descriptivă, statistică, epidemiologică şi matematică. În studiu au fost aplicate trei direcţii metodologice: statistică, medico-managerială şi social-igienică.

În baza datelor statisticii medicale oficiale, difuzate de Centrul Ştiinţifico-Practic de Sănătate Publică şi Management Sanitar din Republica Moldova, au fost estimate incidenţa, prevalenţa morbidităţii şi mortalităţii populaţiei prin afecţiuni cronice neinfecţioase şi afecţiuni transmisibile în perioada 1998-2006. Scopul analizei indicatorului morbidităţii este cunoaşterea cât mai completă a frecvenţei maladiilor în populaţie şi tendinţele de evoluţie a acestora.

Caracteristica lotului de studiu. Reieşind din obiectivele studiului, a fost selectat un eşantion reprezentativ, calculat în baza metodologiei de eşantionare selecţii în cuiburi. Cercetările s-au efectuat prin anchetare conform unui chestionar special elaborat de specialiştii CNŞPMP şi CŞPSMS şi adaptat la cerinţele internaţionale (OMS). Ancheta s-a efectuat în anii 2000-2004, în municipiul Chişinău şi în judeţele Bălţi, Edineţ, Cahul şi Orhei.

A fost anchetat un eşantion din 6807 persoane (2920 bărbaţi şi 3887 femei), cu vârsta de 18-69 de ani, şi un eşantion din 4167 elevi (1872 băieţi şi 2295 fete) de vârsta 10-18 ani; 905 profesori (169 bărbaţi şi 736 femei) de 20-69 de ani. Studiul privind informarea elevilor în problemele profilaxiei bolilor cu transmitere sexuală şi narcomaniei s-a desfăşurat în aceleaşi teritorii, pe un eşantion alcătuit din 2380 de elevi (709 băieţi şi 1671 fete). La finele anului 2003 şi începutul anului 2004, în comun cu Centrul de Control al Bolilor din SUA (CDC Atlanta), s-a efectuat o cercetare în cadrul „Studiului Global despre fumat la adolescenţi”. Datelor, bazate pe programul şcolar naţional şi regional, au fost obţinute prin metoda adunării mostrelor la două nivele – nivelul urban şi cel rural. Astfel, s-au studiat datele a 4828 de elevi cu vârstele cuprinse între 13 şi 15 ani.

Evaluarea nivelului de cunoştinţe şi a informării romilor din Republica Moldova în problemele pro-

movării preceptelor modului sănătos de viaţă, importanţei diferitelor surse de informare şi prevalenţei deprinderilor nocive s-a efectuat prin anchetarea unui lot din 892 de romi din raioanele Soroca, Bălţi şi Ungheni.

Prelucrarea matematico-statistică a datelor primare a fost efectuată cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science”, la calculatorul personal, şi au fost analizate prin metodele de analiză variaţională, corelaţională şi de modelare matematică. Am considerat statistic semnificative diferenţele în care valoarea bilaterală $P < 0,05$.

Rezultate şi discuţii

Evaluarea nivelului de cunoştinţe medico-igienice şi de realizare a activităţilor de educaţie pentru sănătate în populaţia matură prin analiza aspectelor de bază ale MSV, la care doresc să apeleze persoanele investigate şi care determină necesitatea în informaţie, a constatat că cele mai semnificative sunt respectarea igienei personale (99,3%), mediul ambiant şi sănătatea (99,0%), relaţiile reciproce în colectivul de muncă şi în familie (98,3%), educaţia fizică şi sportul (98,0%), combaterea fumatului (96,9%), profilaxia SIDA (96,8%), a alcoolismului (96,7%) şi a narcomaniei (96,5%).

Cele mai eficiente surse de informare, conform opiniei populaţiei, sunt convorbirile cu medicii (66,7%), emisiunile televizate republicane (45,5%), convorbirile cu asistentele medicale (39,5%), emisiunile radiofonice republicane (28,0%), emisiunile televizate locale (26,6%). Mai rar servesc ca surse de informare publicaţiile din presa republicană (19,3%), emisiunile radiofonice locale (14,8%), publicaţiile din presa locală (14,8%), revistele ştiinţifico-populare (11,6%) şi buletinele sanitare (11,0%). Pe ultimele locuri sunt plasate broşurile ştiinţifico-populare (9,6%), prelegerile (7,4%), seratele tematice sau de întrebări şi răspunsuri (7,2%), cinematograful (7,1%), expoziţiile şi afişurile (5,8%), agendele şi foile volante (5,1%), panourile de întrebări şi răspunsuri (4,2%), cursurile la Universitatea Populară Sanitară (3,7%).

Analiza surselor de informare educativ-sanitară demonstrează importanţa primordială a convorbirilor cu lucrătorii medicali şi implicarea tot mai efectivă în acest proces a mijloacelor de mass-media. Rolul redus al agendelor, foilor volante, expoziţiilor şi afişurilor este determinat, probabil, de finanţarea insuficientă, imposibilitatea prezentării corespunzătoare şi multiplicării acestora. Promovarea eficientă a modului sănătos de viaţă şi profilaxia maladiilor este imposibilă fără prevenirea şi combaterea viciilor nocive, în primul rând, a tabagismului şi abuzului de alcool. În pofida unui nivel major de cunoştinţe ale populaţiei despre efectele dezastruoase ale tabagismului (84,8% bărbaţi şi

90,0% femei), fumează în prezent 46,2±0,9% bărbați și 6,2 ±0,4% femei. Au fumat în trecut 7,8% bărbați și 1,5% femei; nu au fumat niciodată 46,0% bărbați și 92,3% femei. Dintre persoanele care fumează la momentul actual, au început să fumeze până la vârsta de 18 ani 66,7% din bărbați și 53,9% din femei. Dintre persoanele anchetate, consumă băuturi alcoolice 74,0±0,8% bărbați și 49,0±0,8% femei; 21,2±0,8% bărbați și 48,2±0,8% femei nu consumă băuturi alcoolice și, respectiv, 4,8±0,4% și 2,9±0,3% au consumat alcool în trecut. La vârsta de până la 18 ani au inițiat consumul de băuturi alcoolice 51,2% din persoanele anchetate – 62,2% bărbați și 38,1% femei.

Realizarea eficientă a activităților de EPS și PMSV implică neapărat analiza prevalenței viciilor nocive în populație, determinarea celor mai populate surse de informare și necesarul informațional al diferitelor grupuri de populație. Concomitent cu prevalența înaltă a tabagismului și a consumului de băuturi alcoolice în populație, particularitate nefavorabilă a țării noastre, s-au determinat și premise care pot contribui la modificarea pozitivă a modului sănătos de viață. Informarea corectă și diferențiată a publicului persistă drept element esențial pentru crearea acelei motivații profunde, fără de care ar fi iluzoriu să-l credem pe om de a fi dispus să-și modifice actualul mod de viață.

Evaluarea nivelului de cunoștințe medico-igienice și de realizare a activităților de educație pentru sănătate printre elevi a constatat că majoritatea din ei (77,8%) au indicat un factor de risc, 2,1 % au marcat 2 factori și 0,1% – 3 factori de risc. Tabagismul, cel mai cunoscut factor de risc, a fost constatat de 86,9±0,5% elevi, nivelul ridicat de colesterol sangvin – de 1,5±0,2% elevi, masa corporală excesivă – de 0,8±0,1% elevi, sedentarismul – de 0,6±0,1% elevi, iar hipertensiunea arterială nu a fost menționată de nici un elev. Nu s-a constatat o diderență autentică în informarea elevilor despre factorii de risc în funcție de sex. Astfel, tabagismul a fost constatat de 87,7% băieți și 86,3% fete, respectiv, nivelul ridicat de colesterol sangvin – de 0,2% și 0,8%.

Un rol deosebit în informarea elevilor în problemele EPS și PMSV li se atribuie surselor de informare și popularității acestora printre diferite grupuri de populație. Elevii obțin frecvent informația despre factorii de risc ai bolii necontagioase din emisiunile televizate (84,9%), de la părinți și rude (65,6%), de la profesorii de școală (56,2%), de la lucrătorii medicali (53,9%), din emisiunile radiofonice (48,8%), din publicațiile periodice (39,7%) și de la prieteni (37,3%).

Printre deprinderile defavorabile sănătății, pe primul loc se plasează tabagismul și consumul excesiv de alcool. Prevalența fumătorilor printre elevii de

vârsta 10-18 ani constituie 7,0±0,4%. Băieții fumează statistic semnificativ mai frecvent (11,6±0,8%), comparativ cu fetele (3,2±0,4%; < 0,001).

Cauzele care favorizează inițierea și persistența fumatului la copiii din RM sunt următoarele: fumează prietenii (46,3%); fumatul relaxează (28,9%); fumatul este o plăcere (26,3%); pentru a arăta „matur” (13,3%); pentru a nu se îngreșa (12,0%). Concomitent cu consumul frecvent de tutun, printre elevii de 10-18 ani sunt determinate și unele premise favorabile privind combaterea acestei deprinderi dăunătoare. Din totalul elevilor care fumează în prezent au intenții de a abandona fumatul 74,1±2,7% elevi (74,4% băieți și 73,4% fete). De 1-5 ori au încercat să abandoneze fumatul 71,6% elevi, iar de 6-10 ori – 28,4% din elevii care fumează în prezent.

Conform rezultatelor chestionării, 30,1±0,7% din elevi consumă băuturi alcoolice 33,5±1,1% băieți și 27,3±0,9% fete.

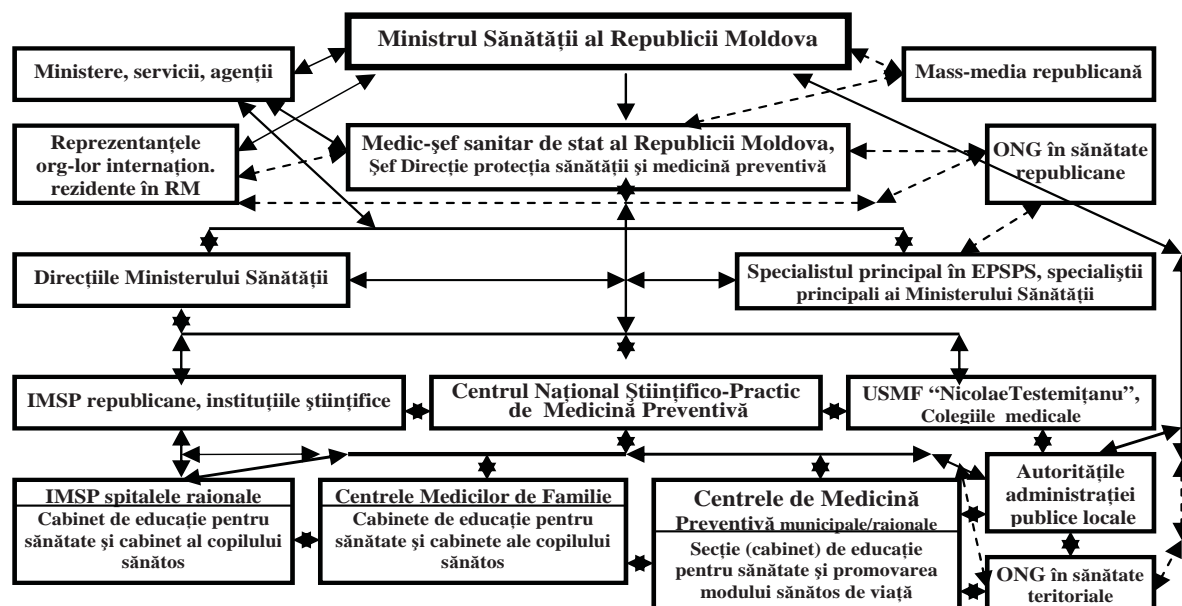
Studiul efectuat a constatat că elevii cunosc multe denumiri de droguri și modurile lor de administrare. Conform datelor interviuării, au confirmat utilizarea în prezent a drogurilor 4,9±0,7% băieți și 2,3±0,4% fete. Cauzele principale care determină consumul de droguri sunt: curiozitatea – 73,8%, anturajul – 16,7%, influența prietenilor și cunoscuților – 2,4% și alte motive – 7,1%.

Analiza aspectelor de bază ale MSV și a nivelului de cunoștințe al romilor în aspectele modului sănătos de viață a constatat că cele mai semnificative sunt respectarea igienei personale (90,2%), alimentația rațională (88,5%), mediul ambiant și sănătatea (80,9%), profilaxia SIDA (78,1%), relațiile reciproce în colectivul de muncă și în familie (73,4%), profilaxia narcomaniei (70,8%), educația fizică și sportul (69,9%), profilaxia alcoolismului (67,4%), combaterea fumatului (66,7%). Nu s-au constatat diferențe semnificative în funcție de sex în informarea despre aspectele MSV.

Populația de romi este informată despre droguri și modalitățile lor de administrare. Au confirmat utilizarea în prezent a drogurilor 3,4±0,8% bărbați și 1,4±0,6% femei. Cauzele principale ce determină consumul de droguri sunt: curiozitatea – 44,4%, anturajul – 22,2%, influența prietenilor și a cunoscuților – 33,3%. 6,1% romi (5,2% bărbați și 7,2% femei) au menționat că cineva din rudele apropiate (părinții, surorile sau frații) consumă droguri. 83,5% din respondenți (82,5% bărbați și 83,6% femei) consideră că consumul drogurilor dăunează grav sănătății. 14,3% din romi (14,2% bărbați și 14,3% femei) nu sunt informați despre dauna drogurilor pentru sănătate.

În rezultatul acestei cercetări, a fost propusă, coordonată și acceptată structura de bază și funcțională

Organigrama funcțională a Serviciului de educație pentru sănătate și promovarea modului sănătos de viață



a SEPS și PMSV (vezi schema). Astfel a fost fondat SEPS și PMSV, care stă în avangarda promovării sănătății și profilaxiei maladiilor, cu sarcina de a fi verigă de organizare și de legătură în realizarea măsurilor de EPS și PMSV între serviciile medicale, de educație, colectivități, sfera de producere, de deservire comunală. Pentru îndeplinirea sarcinilor menționate, au fost elaborate, aprobate și incluse normativele de state de personal al CMP, de IMSP republicane și teritoriale.

Concluzii

1. Populația, în special tinerii și romii, sunt informați insuficient și au un nivel redus de cunoștințe despre factorii de risc comportamentali pentru sănătate și măsurile de evitare a acțiunii lor asupra sănătății. Astfel, 77,8% din elevi și 60,4% din profesori au indicat fumatul ca factor de risc, nivelul ridicat de colesterol sangvin – de 1,5% elevi și 0,6% profesori, masa corporală excesivă – 0,8% elevi și 0,5% profesori, sedentarismul – de 0,6% elevi și profesori, iar hipertensiunea arterială nu a fost menționată de nici un elev ori profesor; masa corporală excesivă nu s-a indicat de profesorii-bărbați. Studiile efectuate au constatat nivelul scăzut de cultură sanitară printre populație, de asemenea în domeniul profilaxiei maladiilor și respectării elementare a modului sănătos de viață.

Prevalența fumătorilor printre elevii cu vârstă de 10-18 ani constituie 7,0%, iar consumul băuturilor alcoolice – 30,1% elevi, inclusiv 4,2% consumă alcool de câteva ori pe săptămână sau zilnic. Ca urmare, în majoritatea cazurilor nu respectă un comportament sanogen, nu manifestă o atitudine fermă, o responsabilitate personală și colectivă pentru sănătate, fapt

prin care se confirmă necesitatea elaborării și realizării unor programe de EPS și PMSV adresate diferitelor grupuri de populație, în special copiilor și adolescenților. Nivelul redus al cunoștințelor adolescenților și tinerilor arată că aceștia trebuie să reprezinte un grup populațional „țintă” în orice acțiune de EPS și PMSV, datorită receptivității mari, dar și din cauza riscurilor prezente la aceste grupuri de vârstă. Cunoașterea nivelului de informare în rândurile acestora este utilă pentru inițierea unor programe prevenționale.

2. EPS și PMSV devin deziderate (imperative) obiective ale timpului, pentru mobilizarea populației țării spre fortificarea sănătății prin realizarea măsurilor de EPS, prin organizarea acțiunilor diverse de PMSV. Acestea sunt componente importante ale pachetului de bază al reformelor în domeniul sănătății publice în condiții socioeconomice noi, în perioada de tranziție la economia de piață, care se caracterizează printr-un potențial scăzut de finanțare a sistemului sănătății, componente ce vor contribui la ridicarea culturii sanitare și la modificări comportamentale sanogene în populație, cu reorientarea mai rapidă a activității asistenței medicale primare spre realizarea măsurilor de EPS și PMSV la nivel de individ, familie și comunitate.

Bibliografie

1. Ababii I., *Ocotirea sănătății publice – sarcina principală a medicinei preventive. Actualități în medicina preventivă (realizări, sarcini)*. Materialele Conferinței științifice dedicate celei de-a XXXV-a aniversări a Facultății de Medicină Preventivă, 25 septembrie 1998, Chișinău, 1998, p. 1-3.

2. Bahnarel I., *Realizări și sarcini strategice ale medicinei preventive în ameliorarea sănătății publice*. Materialele Congresului V al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova, Chișinău, 2003, vol. 1^A, p. 3-11.

3. Calmâc Varfolomei, *Unele aspecte privind educația pentru sănătate și promovarea sănătății*. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. 2 Probleme de sănătate publică (igienice, epidemiologice și management), 2000, p. 399-404.

4. Calmâc Varfolomei, Maximenco Elena, Ețco Constantin, Bahnarel Ion, Silitrari Natalia, *The smoring prevalence in the Republic of Moldova among young people*. Book of Abstracts „Globalization and Equity: Consequences for Health Promotion Policies and Practices”, 7th IU-HPE European Conference on Health Promotion and Health Education, 17-18 october 2006, Budapest, Hungary, p. 102-103.

5. Deccache A., *Evaluer la qualite et l'efficacite de la promotion de la sante, aprroche et methodes de sante publiques et de sciences humaines*. Prom. & Erduct, 1997; 4(2): 10-13.

6. Duda R., *Educația pentru sănătate și cooperarea populațională în medicina omului sănătos*. Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă. Autor A.Ivan, București: Editura Medicală., 1993, p. 242-254.

7. Green L., *Prevention and health education*. Public Health New York, London, 1992, p.787-802.

8. Prisacari V., Malai E., *Perfecționarea metodelor și mijloacelor de educație pentru sănătate în prevenția infecțiilor și invaziilor intestinale*. Curierul medical 2005; 2: 45-50.

9. Tintiuc D., Ețco C., Grossu Iu. ș.a., *Sănătate publică și management*. 2000, p. 616-662.

10. Лисицын Ю.П., Комарова Ю.М., *Концепция факторов риска и образа жизни*. Здравоохранение Российской Федерации, 1998; 3: стр. 49-52.

Rezumat

În Republica Moldova, după obținerea independenței statale schimbările negative socioeconomice, finanțarea insuficientă a sistemului sănătății au condus la subaprecierea rolului EPS și PMSV la diferite niveluri de asistență medicală, precum și la nivel de țară.

Au fost studiate nivelul răspândirii deprinderilor dăunătoare în rândurile populației, fiind evaluate cunoștințele populației prin anchetare privind factorii de risc ce influențează starea de sănătate. Studiile au confirmat nivelul înalt al deprinderilor comportamentale nefavorabile sănătății. A fost evaluat și apreciat rolul și determinat locul SEPS și PMSV în realizarea strategiilor de promovare a sănătății; au fost apreciate direcțiile prioritare, elaborate și argumentate principiile de bază de organizare a activității de EPS și PMSV. Rezultatele studiului vor servi drept bază pentru reforma continuă a activității de EPS și PMSV la diferite niveluri.

Summary

The negative socio-economic changes, insufficient financing of the health sistem, has led to overestimation of

the Eh and PHLS at various levels of medical assistance and country level after the Republic of Moldova has obtained its state independence.

The morbidity dynamics of the population has been studied through main nozological forms based on medical-demographic indeces for a 10 years period, the level of spreading of harmful habits (bad) among the population. An estimation of the population's knowledge from the Republic of Moldova through questioning concerning risc factors, that may influence the health state, the main sources from which the population obtains information to appreciate priority directions in organizing of education measures for education of health and promoting of a healthy lifestyle. The studies confirmed the severe situation concerning the population's health and the high level of behavioural habits. It was assessed and appreciated the role and determined the place of the Service for health education (SHE) and PHLS in achieving of health promoting strategies, and priority directions elaborated and reasoned the organizational basic principles of EHE and PHLS.

Резюме

В Республике Молдова, после объявления государственной независимости, отрицательные социально-экономические изменения, отсутствие финансирования привели к недооценке роли МГВ и ФЗОЖ на разных уровнях медицинской помощи, а также на уровне государства.

Были изучены уровень распространенности вредных привычек среди населения, была проведена оценка знаний населения Республики Молдова анкетированием о факторах риска, влияющих на здоровье. Исследования подтвердили высокий уровень неблагоприятных для здоровья поведенческих привычек. Были проведены оценка и определены роль и место МГВ и ФЗОЖ в реализации стратегий по формированию здоровья, определены приоритетные направления, разработаны основные принципы организации деятельности по МГВ и ФЗОЖ.

ANTIBIOREZISTENȚA/SENSIBILITATEA MICROORGANISMELOR ÎN INFECȚIILE SEPTICO-PURULENTE NOZOCOMIALE PE MODELUL SECȚIILOR DE ANESTEZIOLOGIE, TERAPIE INTENSIVĂ ȘI REANIMARE

Viorel Prisacari, dr. hab., prof. univ.,
Ion Berdeu, doctorand,
Catedra de Epidemiologie
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitate

Rezistența la antibiotice este o amenințare pentru tot globul pământesc, fiind datorată utilizării impru-

dente și nejudicioase a antibioticelor [1, 2, 3]. Principalele cauze ale creșterii rezistenței la antibiotice sunt utilizarea necorespunzătoare și prescrierea neîntemeiată a acestor preparate prin interpretarea greșită a simptomelor, diagnosticul incert și așteptările percepute ale pacientului, durata prea lungă/prea scurtă sau doza nepotrivită de administrare, automedicația, utilizarea antibioticelor în sectorul veterinar, arsenalul sărac de măsuri de diagnostic, de medicamente și vaccinuri, supravegherea și controlul necorespunzătoare asupra utilizării medicamentelor [4].

Un rol deosebit în etiologia infecțiilor intraspitalești îl prezintă ecovariantele nosocomiale ale microorganismelor cu un grad înalt și un spectru larg de rezistență la preparatele chimeoterapice, fapt care tot mai frecvent impune cliniciștii să utilizeze antibioticele de rezervă în tratamentul infecțiilor, care sunt mult mai costisitoare și care duc la mărirea cheltuielilor pentru tratamentul pacienților [5–8].

Materiale și metode

Studiul dat se bazează pe analiza retrospectivă a antibiogramelor a 378 de tulpini de microorganisme, decelate de la pacienții cu infecții septico-purulente (ISP) în secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare din Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă (CNȘPMU), examinate pe parcursul anului 2010. În studiu a fost utilizată metoda clasică de analiză epidemiologică.

Rezultate

În urma investigațiilor de laborator a 310 pacienți cu ISP din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare, au fost depistate 378 de tulpini de microorganisme și fungi care aparțin la 23 de specii (tabelul 1), ceea ce confirmă natura polietimologică a acestui grup de infecții.

Predomină microorganismele gramnegative – 246 de tulpini sau 65,07% din totalul de tulpini depistate, în comparație cu 122 de tulpini sau 32,27%

Tabelul 1

Antibiosensibilitatea / antibiorezistența microorganismelor decelate de la pacienții cu ISP din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare

Microorganismele (specia)	Nr. tulpini decelate	% din totalul de tulpini	Nr. testări la antibiotice	Inclusiv			
				sensibile		rezistente	
				abs.	%	abs.	%
Microorganisme grampozitive							
S. aureus	11	2,91	68	35	51,47	33	48,53
S. epidermidis	54	14,28	334	121	36,22	213	63,77
S. mutans	7	1,85	43	20	46,51	23	53,48
S. pyogenes	3	0,79	18	14	77,80	4	22,22
S. viridans	5	1,32	30	21	70,00	9	30,00
E. faecalis	40	10,58	245	69	28,16	176	71,83
B. alvei	1	0,26	6	3	50,00	3	50,00
B. firmus	1	0,26	6	3	50,00	3	50,00
Total microorg. gram+	122	32,27	750	286	38,13	464	61,86
Microorganisme gramnegative							
Acinetobacter sp.	35	9,25	469	30	6,40	439	93,60
E. coli	21	5,55	211	64	30,33	147	69,66
E. aerogenes	17	4,49	190	40	21,05	150	78,94
E. cloacae	19	5,02	197	50	25,38	147	74,61
K. pneumoniae	39	10,31	405	40	9,87	365	90,12
K. oxytoca	3	0,79	30	7	23,33	23	76,70
P. aeruginosa	50	13,22	514	131	25,48	383	74,51
C. freundii	6	1,58	57	11	19,29	46	75,43
M. morgani	6	1,58	66	18	27,27	48	72,73
P. mirabilis	17	4,49	164	30	18,29	134	81,70
P. rettgeri	23	6,08	268	22	8,20	246	91,80
P. alcalifaciens	6	1,58	68	4	5,88	64	94,11
S. marcescens	4	1,05	42	5	11,90	37	88,10
Total microorg. gram-	246	65,07	2681	452	16,85	2229	83,14
Fungi							
C. albicans	9	2,38	47	15	31,91	32	68,08
C. krusei	1	0,26	5	1	20,00	4	80,00
Total fungi	10	2,64	52	16	30,76	36	69,23
Total microorganisme	378	100	3483	754	21,64	2729	78,35

Tabelul 2

Sensibilitatea/rezistența și polirezistența microorganismelor decelate de la pacienții cu ISP în secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare

Microorganismele (specia)	Nr. tulpini decelate	Inclusiv												
		Sensibile la					Rezistente la					inclusiv polirezistente		
		1-5 antibiotice	6-10 antibiotice	11-15 antibiotice	16-25 antibiotice	toate antibioticele investigate	1-5 antibiotice	6-10 antibiotice	11-15 antibiotice	16-25 antibiotice	toate antibioticele investigate	abs.	%	
<i>S. aureus</i>	11	6	-	-	-	2	6	-	-	-	3	3	27,27	
<i>S. epidermidis</i>	54	46	1	-	-	2	45	1	-	-	5	6	11,11	
<i>S. mutans</i>	7	6	-	-	-	-	6	-	-	-	1	1	14,28	
<i>S. pyogenes</i>	3	2	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	
<i>S. viridans</i>	5	4	-	-	-	1	4	-	-	-	-	-	-	
<i>E. faecalis</i>	40	33	-	-	-	1	32	1	-	-	6	7	17,5	
<i>B. alvei</i>	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
<i>B. firmus</i>	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
<i>Acinetobacter sp.</i>	35	22	-	-	-	-	1	4	9	8	13	34	97,14	
<i>E. coli</i>	21	15	4	-	-	-	7	9	3	-	-	2	57,14	
<i>E. aerogenes</i>	17	10	2	-	-	-	4	3	4	1	5	13	76,47	
<i>E. cloacae</i>	19	13	4	-	-	-	4	9	3	1	2	15	78,94	
<i>K. pneumoniae</i>	39	26	-	-	-	-	1	12	13	-	13	38	97,43	
<i>K. oxytoca</i>	3	2	-	-	-	-	1	1	-	-	1	2	66,66	
<i>P. aeruginosa</i>	50	45	2	-	-	-	12	30	4	1	3	38	76,00	
<i>C. freundii</i>	6	2	1	-	-	-	2	-	1	-	3	4	66,66	
<i>M. morgani</i>	6	2	2	-	-	-	2	2	-	-	2	4	66,66	
<i>P. mirabilis</i>	17	8	2	-	-	-	4	5	2	-	6	13	76,47	
<i>P. rettgeri</i>	23	11	1	-	-	-	1	3	7	1	11	22	95,65	
<i>P. alcalifaciens</i>	6	4	-	-	-	-	-	1	2	1	2	6	100	
<i>S. marcescens</i>	4	2	-	-	-	-	-	2	-	-	2	4	100	
<i>C. albicans</i>	9	9	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	-	
<i>C. krusei</i>	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
Total	abs.	378	271	19	-	-	7	146	83	48	13	78	212	56,08
	%	100	71,70	5,02	-	-	1,85	38,62	21,95	12,70	3,43	20,63		

grampozitive. Dintre microorganismele grampozitive predomină *S. epidermidis* (14,28%), *E. faecalis* (10,58%), *S. aureus* (2,91%), iar dintre microorganismele gramnegative – *P. aeruginosa* (13,22%), *K. pneumoniae* (10,31%), *Acinetobacter sp.* (9,25%), *P. rettgeri* (6,08%) și *E. coli* (5,55%).

În rezultatul analizei antibioticogramelor tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții cu ISP din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare, s-a constatat că suma probelor de testare față de diferite antibiotice la care au fost supuse tulpinile decelate a constituit 3483, dintre care în doar 754 de probe (21,64%) tulpinile s-au dovedit a fi sensibile, iar în 2729 de probe, ce constituie 78,35%, s-au dovedit rezistente față de antibiotice.

O rezistență mai înaltă la antibiotice s-a constatat la tulpinile de microorganisme gramnegative, 83,14%

din probele cercetate fiind rezistente. Tulpinile din grupul de microorganisme grampozitive au manifestat rezistență în 61,86% din probe și doar în 38,13% din probe au fost sensibile. Fungii au fost rezistenți în 69,23% și sensibili în 30,76% din probe.

Un element important pentru practica medicală este cunoașterea spectrului de sensibilitate / rezistență în funcție de specia microorganismelor. Conform datelor obținute (tabelul 1), s-a constatat că din grupul de microorganisme grampozitive o sensibilitate mai mare față de antibiotice au manifestat microorganismele din genul *Streptococcus*, tulpinile de *S. pyogenes* fiind sensibile față de antibiotice în 77,80% din probe, iar cele de *S. viridans* – în 70,0%, și invers, tulpinile s-au dovedit a fi rezistente în 22,22% și 30,0%, respectiv.

Din genul *Staphylococcus* mai sensibile s-au do-

vedit a fi tulpinile de *S. aureus* – în 51,47% și rezistente în 48,53% din probe. Cele mai rezistente tulpini de microorganisme din grupul gram pozitiv au fost tulpinile de *E. faecalis* și *S. epidermidis* în 71,83% și, respectiv, 63,77% din probe, fiind sensibile doar în 28,16% și, respectiv, 36,22% din probe.

Practic majoritatea speciilor de microorganisme gramnegative izolate de la pacienții cu ISP din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare au manifestat rezistență sporită față de antibiotice și o sensibilitate scăzută. Cele mai rezistente față de antibiotice au fost tulpinile de *Acinetobacter sp.*, *P. rettgeri* și *K. pneumoniae* în 93,60%, 91,80% și 90,12% și, respectiv, sensibile în 6,40%, 8,20% și 9,87% din probe. Aceste date demonstrează că în special din grupul de microorganisme gramnegative se formează ușor tulpini spitalicești, care circulă în spitale, chiar și în condițiile de utilizare în masă a antibioticelor.

În urma studierii polirezistenței tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții cu ISP în secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare, s-a constatat că o polirezistență mai înaltă la 6 și mai multe antibiotice au manifestat tulpinile de *K. pneumoniae*, *Acinetobacter sp.*, *P. rettgeri*. Aceste tipuri de tulpini s-au dovedit a fi polirezistente în 97,43%, 97,14% și respectiv 95,65% din ele. O polirezisten-

ță mult mai mică s-a determinat la microorganismele gram pozitive: *S. aureus* – 27,27%, *S. epidermidis* – 11,11% și *S. mutans* – 14,28% (tabelul 2).

În conformitate cu clasificarea tulpinilor de microorganisme după criteriul sensibilității/rezistenței față de antibiotice (V. Prisacari ș.a., 2009), 7 tulpini (1,85%) sensibile la toate antibioticele, precum și 146 tulpini (38,62%) rezistente la 1-5 antibiotice pot fi atribuite la microorganismele comunitare și la autoinfecții, 83 de tulpini (21,95%) – la tulpini potențial spitalicești, iar 61 de tulpini – rezistente la 11-25 antibiotice și 78 tulpini rezistente față de toate antibioticele luate în studiu. În total 139 de tulpini, sau 36,76%, pot fi atribuite la tulpini spitalicești.

Analiza sensibilității / rezistenței tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții cu ISP din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare, în funcție de grupul de antibiotice a constatat că o rezistență mai înaltă microorganismele date manifestă față de peniciline (87,94%), cefalosporine (94,98%), inclusiv față de cefalosporinele de generația a II-a – 99,23% și generația I – 96,04% din probe. Sensibilitatea față de aceste grupe de antibiotice a fost respectiv: 12,05%, 5,01%, 0,75% și 3,95% (tabelul 3, figura).

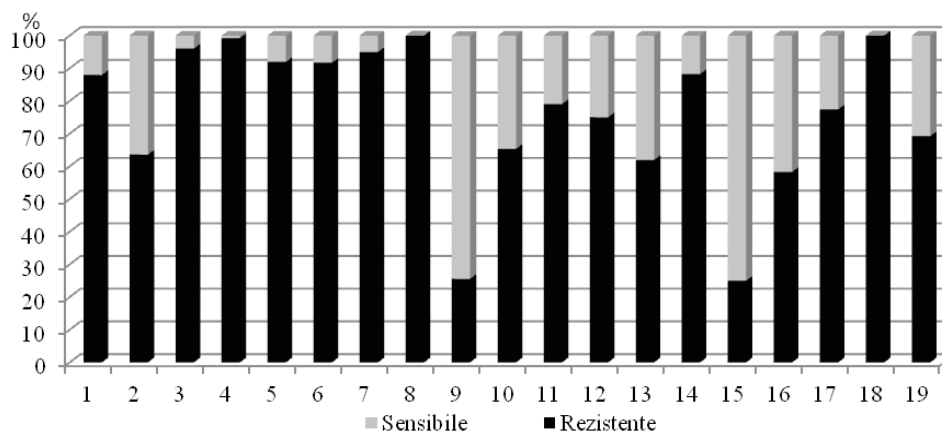
Microorganismele gramnegative decelate de la

Tabelul 3

Sensibilitatea/ rezistența tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții cu ISP din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare, în funcție de grupul antibioticelor

Grupul antibioticelor	Microorganisme gram pozitive				Microorganisme gramnegative				Total			
	Sens.		Rez.		Sens.		Rez.		Sens.		Rez.	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Peniciline	31	19,62	127	80,37	16	6,89	216	93,09	47	12,05	343	87,94
Beta-lactam+Inhib.	44	78,6	12	21,4	3	4,1	70	95,9	47	36,4	82	63,6
Cefalosp. I gen.	6	9,37	58	91,16	3	1,82	161	98,16	9	3,95	219	96,04
Cefalosp. II gen.	-	-	1	100	2	0,76	261	99,23	2	0,75	262	99,23
Cefalosp. III gen.	1	11,11	8	88,88	32	7,98	369	92,01	33	8,04	377	91,94
Cefalosp. IV gen.	-	-	1	100	3	8,6	32	91,4	3	8,3	33	91,7
Total Cefalosporine	7	9,33	68	90,66	40	4,63	823	95,36	47	5,01	891	94,98
Monobactame	-	-	-	-	-	-	58	100	-	-	58	100
Peneme	3	75,0	1	25,0	96	74,41	33	25,58	99	74,33	34	25,56
Aminoglicozide	52	75,36	17	24,62	150	29,18	364	70,81	202	34,64	381	65,34
Chinolone	36	47,36	40	52,62	111	17,73	515	82,26	147	20,94	555	79,05
Lincomicine	19	25	57	75,0	-	-	-	-	19	25,0	57	75,0
Macrolide	70	38,25	113	61,74	-	-	1	100	70	38,04	114	61,95
Nitrofurane	1	100	-	-	3	9,09	30	90,9	4	11,76	30	88,23
Oxazolidine	3	75,0	1	25,0	-	-	-	-	3	75,0	1	25,0
Glicopeptide	20	41,7	28	58,3	-	-	-	-	20	41,7	28	58,3
Phenicols	-	-	-	-	33	22,6	113	77,4	33	22,6	113	77,4
Tetraciclone	-	-	-	-	-	-	6	100	-	-	6	100
Antifungice	-	-	-	-	-	-	-	-	16	30,76	36	69,22
Total antibiotice	286	38,13	464	61,86	452	16,85	2229	83,13	754	21,64	2729	78,34

Antibiorezistența / sensibilitatea microorganismelor decelate de la pacienții cu ISP din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare în funcție de grupele de antibiotice



Notă: 1) Peniciline; 2) Penicilin/Beta-lactamaz inhibitor; 3) Cefalosporine I gen.; 4) Cefalosporine II gen.; 5) Cefalosporine III gen.; 6) Cefalosporine IV gen.; 7) Total Cefalosporine; 8) Monobactame; 9) Peneme; 10) Aminoglicozide; 11) Chinolone; 12) Lincomicine; 13) Macrolide; 14) Nitrofurane; 15) Oxazolidine; 16) Glicopeptide; 17) Phenicols; 18) Tetraciline; 19) Antifungice.

pacienții cu ISP din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare au manifestat o rezistență sporită față de majoritatea grupelor de antibiotice. Rezistență înaltă acestea au avut față de peniciline (93,09%) și cefalosporinele de toate generațiile: generația I – 98,16%, generația II – 99,23%, generația III – 92,01% și generația IV – 91,4%, iar sensibilitatea față de aceste grupe de antibiotice a fost respectiv: 6,89%, 1,82%, 0,76%, 7,89% și 8,6%. De asemenea, o rezistență sporită s-a determinat și față de chinolone, aminoglicozide și nitrofurane: 82,26%, 70,81% și 90,9% respectiv. Sensibilitatea față de aceste grupe a fost: 17,73%, 29,18% și, respectiv, 9,09%. Sensibilitate sporită aceste microorganisme au manifestat doar față de peneme – 74,41%.

Concluzii

1. Agenții cauzali ai infecțiilor septico-purulente din secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare manifestă un grad înalt de rezistență față de antibiotice, care este la un nivel mediu de 78,35%.

2. O rezistență mai înaltă la antibiotice manifestă microorganismele gramnegative – 83,14%, în comparație cu microorganismele grampozitive – 61,86%.

3. În funcție de specia microorganismelor, un spectru mai larg de rezistență la antibiotice prezintă microorganismele din genurile *Acinetobacter*, *P. rettgeri*, *K. Pneumoniae*, și invers, un spectru mai larg de sensibilitate la antibiotice au microorganismele din genurile *Staphylococcus* și *Streptococcus*.

4. Din totalul de tulpini decelate, 56,08% s-au dovedit a fi polirezistente față de antibiotice, fapt ce demonstrează circulația intensă în secțiile de anes-

teziologie, terapie intensivă și reanimare a tulpinilor de microorganisme spitalicești.

5. Tulpinile decelate de la pacienții cu infecții septico-purulente au manifestat o rezistență mai înaltă față de peniciline, cefalosporinele de toate generațiile și chinolone, și invers – sensibilitate mai sporită față de peneme.

6. Pentru diminuarea rezistenței și menținerea sensibilității agenților cauzali ai ISP, este necesar de a reglementa utilizarea antibioticelor în tratamentul și profilaxia ISP și utilizarea lor rațională cu scontarea antibioticogramei.

Bibliografie

1. Albertini M., et al., *Surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study*. J. Hosp. Infect, 2002: 107-113.

2. Bronzwaer S., et al., *A European Study on the Relationship between Antimicrobial use and Antimicrobial Resistance*. Emerging Infectious Diseases, 2002: 278-282.

3. Cars O., et al., *Meeting the challenge of antibiotic resistance*. BMJ, 2008: 1438.

4. Lepper P., et al., *Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother., 2002: 2920-2925.

5. Prisacari V., *Problema infecțiilor nosocomiale*. Curierul medical, 2005; 3: 47-52.

6. Prisacari V., Stoleicov S., *Particularități epidemiologice și etiologice în osteita posttraumatică*. Buletinul AȘM. Științe medicale, 2006; 3(7): 261-270.

7. Присакаръ В. И., Запудлях Г. В., Леу Е. Л., *Эпидемиологические особенности внутривенных*

нейрохирургических инфекций. Медицинский альманах, 2009; 2: 63-68.

8. Титов Л.П., *Антибиотикорезистентность бактерий: Потребление антимикробных препаратов, ассоциация с резистентностью и вирулентностью*. Матер. Респ. науч.-практич. конф. «Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам. Минск, 2006, с. 7-17.

Rezumat

În articolul dat sunt prezentate rezultatele analizei antibioticogramelor a 378 de tulpini de microorganisme decelate de la pacienți cu infecții septico-purulente în secțiile de anesteziologie, terapie intensivă și reanimare. S-a constatat că doar în 21,64% din probe tulpinile decelate au manifestat sensibilitate față de diferite tipuri de antibiotice, iar în 78,35% – au manifestat rezistență față de antibiotice. O rezistență mai înaltă față de antibiotice s-a constatat la microorganismele gramnegative (83,14%), inclusiv *Acinetobacter sp.* (93,60%), *P. rettgeri* (91,80%) și *K. pneumoniae* (90,12%). Microorganismele grampozitive s-au dovedit a fi rezistente la antibiotice în 61,86% din probe. Din acest grup de microorganisme o rezistență mai înaltă manifestă tulpinile de *E. faecalis* (71,83%) și *S. epidermidis* (63,77%). Tulpinile de *K. pneumoniae*, *Acinetobacter sp.*, *P. rettgeri* au manifestat polirezistență la 97,43%, 97,14% și, respectiv, 95,65% din antibioticele cercetate.

Summary

The article gave the results of analysis of 378 strains of microorganisms detected in patient with purulent infections in anesthesiology, intensive care and reanimation wards. It was found that only 21,64% of samples, detected strains showed sensitivity to different types of antibiotics, and 78.35% - showed resistance to antibiotics. A high resistance to antibiotics found in gram-negative (83.14%), including *Acinetobacter sp.* (93.60%), *P. rettgeri* (91.80%) and *K. pneumoniae* (90.12%). Gram-positive organisms were found to be resistant to antibiotics in 61.86% of samples. For this group of organisms show a high resistance strains of *E. faecalis* (71.83%) and *S. epidermidis* (63.77%). Strains of *K. pneumoniae*, *Acinetobacter sp.*, *P. rettgeri* showed poly resistance to 97.43%, 97.14% and 95.65% of the antibiotics investigated.

Резюме

В статье представлены результаты анализа данных антибиотикограмм 378 штаммов микроорганизмов, выделенных у пациентов с гнойно-септическими осложнениями, госпитализированных в отделениях анестезиологии, интенсивной терапии и реанимации. В ходе анализа полученных результатов было установлено, что только в 21,64% пробах обнаружены штаммы, обладающие чувствительностью к различным видам антибиотиков, а в 78,35% случаев – микроорганизмы проявили устойчивость к изучаемым средствам. Высокую степень устойчивости к антибиотикам проявили грамотрицательные микроорганизмы (83,14%), в том

числе *Acinetobacter Sp.* (93,60%), *P. rettgeri* (91,80%) и *K. pneumoniae* (90,12%). Грамположительные микроорганизмы оказались устойчивыми в 61,86% случаях. Из этой группы высокую резистентность проявляют штаммы *E. Coli* (71,83%) и *S. epidermidis* (63,77%). Штаммы *K. pneumoniae*, *Acinetobacter sp.*, *P. rettgeri* обладают полирезистентностью к изученным антибиотикам, в 97,43%, 97,14% и 95,65% случаях соответственно.

STUDIUL ASUPRA EPIDEMIOLOGIEI INFECȚIILOR SEPTICO-PURULENTE DE PROFIL TRAUMATOLOGIC

Iana Baranetchi, doctorandă

Laboratorul „Infecții intraspitalicești”,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Infecțiile nosocomiale (IN) ocupă un loc deosebit în patologia umană și tot mai evident devin o problemă medicală, socială și economică, determinată de frecvența lor sporită și consecințele grave ce contribuie la sporirea valorii tratamentului, pagubelor economice, morale și sociale [1, 2, 4-9].

În structura incidenței generale a morbidității populației Republicii Moldova, traumele și intoxicațiile dețin constant locul doi după afecțiunile aparatului respirator, constituind în anul 2003 451,6 cazuri la 10 000 de locuitori [10]. Specialiștii-traumatologi, atât din țară, cât și cei din străinătate, au constatat că complicațiile septico-purulente în staționarele traumatologice n-au tendința de scădere, constituind 17–60% din cazuri [11, 12, 13].

Materiale și metode

Pentru studierea particularităților epidemiologice ale infecțiilor septico-purulente de profil traumatologic și ortopedic, a fost selectată secția de chirurgie septică SCR de Traumatologie și Ortopedie. În acest scop a fost utilizată metoda epidemiologică de studiere retrospectivă a fișelor de observație a bolnavilor internați pe parcursul anului 2010, în total 358 pacienți.

Rezultatele studiului au fost trecute în fișa de anchetă epidemiologică-standard, elaborată în cadrul Catedrei de Epidemiologie a USMF “Nicolae Testemițanu”. Pentru prelucrarea datelor obținute a fost utilizată metoda epidemiologică de analiză descriptivă.

Rezultatele obținute

În urma studiului retrospectiv a 358 de fișe de observație a pacienților internați pe parcursul unui an în secția de chirurgie septică, s-a constatat că în structura infecțiilor septico-purulente traumatologice pre-

domină osteita posttraumatică – 109 cazuri, ce constituie 29,69%, osteomielița – 32 cazuri sau 8,93% și plaga infectată – 96 cazuri sau 26,81%. Alte stări septico-purulente caracteristice pacienților cu afecțiuni traumatologice sunt: flegmonul – 5,58%, gangrena – 3,35%, artrită septică – 5,86%, pseudoartroza – 4,46%, ulcerul trofic – 8,66%, degerăturile – 4,46%, hematomul infectat – 1,67% și escariile infectate – 0,56% (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților în funcție de diagnosticul de bază

Nr. o.	Diagnosticul de bază	Indici		Rangul
		abs.	%	
1.	Osteită	106	29,60	1
2.	Osteomieliță	32	8,93	3
3.	Flegmon	20	5,58	6
4.	Gangrenă	12	3,35	8
5.	Plagă infectată	96	26,81	2
6.	Artrită septică	21	5,86	5
7.	Pseudoartroză	16	4,46	7
8.	Ulcer trofic	31	8,66	4
9.	Degerături	16	4,46	7
10.	Hematom infectat	6	1,67	9
11.	Escarie	2	0,56	10
Total		358	100,0	

S-a constatat că din 358 de pacienți tratați în secția de chirurgie septică, 35 (9,77%) au primit tratament conservativ și 323 pacienți (90,22%) au primit tratament chirurgical. Din numărul total de bolnavi supuși intervenției chirurgicale, complicații septico-purulente au făcut 56 de pacienți, ceea ce constituie 17,33%, și respectiv 3 (8,57%) pacienți ce au primit tratament conservativ (tabelul 2).

Tabelul 2

Incidența prin ISPN conform modului de tratament

Indici	Total pacienți internați	Tratament		Dintre ei au făcut infecția	
		conservativ	chirurgical	conservativ	chirurgical
Abs	358	35	323	3	56
%	100,0	9,77	90,22	8,57	17,33

În majoritatea cazurilor, complicațiile septico-purulente au apărut la un interval de 4-5 zile și mai mare după intervenția chirurgicală, inclusiv după 10 zile, și constituie 66,10%, fapt ce denotă natura nosocomială a acestei infecții (tabelul 3).

Tabelul 3

Complicațiile septico-purulente în funcție de ziua apariției după internare

Indici	Ziua apariției complicației					Total
	1-3 zile	4-5 zile	6-7 zile	8-9 zile	10 zile și mai mult	
Abs.	1	5	7	7	39	59
%	1,69	8,47	11,86	11,86	66,10	100,0

Complicațiile septico-purulente nosocomiale s-au manifestat prin supurarea plăgii postoperatorii – 38,98%, escarii supurate și supurarea drenului în perioada postoperatorie – 15,25%, necroza plăgii postoperatorii – 11,86%, infiltrat inflamator (8,47%), hematom profund (6,77%) și abcese (3,38%) (figura 1).

S-a constatat că tipul intervenției chirurgicale determină contractarea complicațiilor septico-purulente. Incidența complicațiilor septico-purulente s-a dovedit a fi mai înaltă după operațiile de artrodeză – 333,33 cazuri la 1000 operații. Incidența prin ISPN postchirurgicale în alte tipuri de operații este prezentată în figura 2.

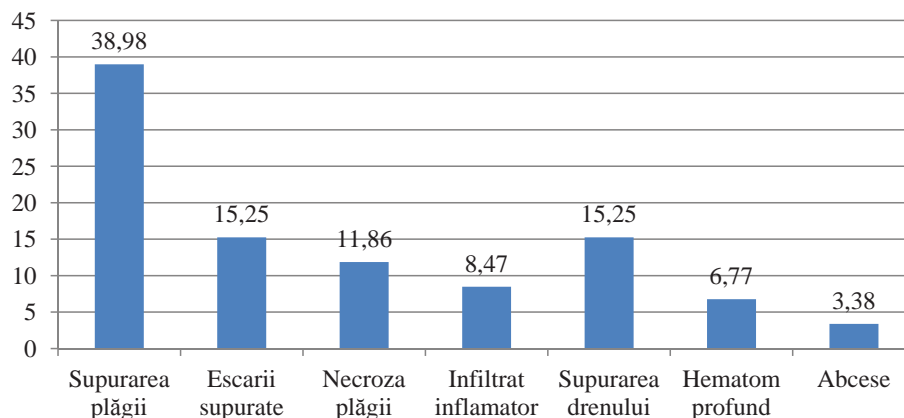
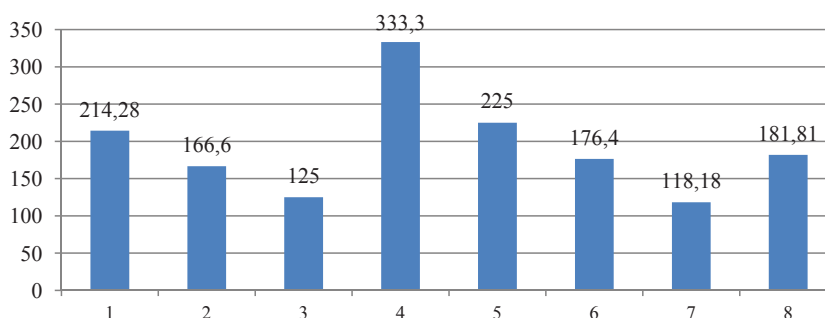


Figura 1. Structura formelor nosologice prin ISPN la pacienții din secția de chirurgie septică (%).



1. Fistulo-sechestronecrectomie
2. Trepanare
3. Amputație
4. Artrodeză
5. Ostiosinteză
6. Extragerea metaloconstrucției
7. Autodermoplastie
8. Diverse

Figura 2. Incidența prin ISPN în funcție de tipul intervenției chirurgicale (%).

Analiza epidemiologică a morbidității prin ISPN în funcție de durata intervenției chirurgicale a demonstrat că cu cât este mai mare durata intervenției, cu atât se mărește riscul complicațiilor prin ISPN. Indicele intensiv al complicațiilor septico-purulente la 1000 intervenții au constituit de la 66,60% la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale timp de 0-1 ore până la 904,80% printre pacienții cu durata intervenției chirurgicale mai mult de 2 ore (figura 3).

Analiza retrospectivă a incidenței prin ISPN în funcție de frecvența pansamentelor a constatat că din numărul total de bolnavi cu pansamente efectuate zilnic (n = 120), ISPN s-au depistat în 2 cazuri, ceea ce constituie 3,38%, pe când în numărul de bolnavi

cu pansamente efectuate peste o zi (n = 102) au fost depistate complicații septico-purulente în 8 cazuri, sau 13,55%, la cei cu pansamente efectuate peste 2 zile (n = 89) ISPN s-au determinat în 23 cazuri, ceea ce constituie 38,98%, iar din numărul de bolnavi cu pansamente efectuate peste 3 zile (n = 47) ISPN s-au depistat în 26 cazuri, sau 44,06% (figura 4).

În rezultatul analizei, s-a constatat că dezvoltarea ISPN este influențată și de prezența bolilor concomitente diagnosticului de bază. Astfel, din numărul total de bolnavi operați, la 157 pacienți, pe lângă bolile de bază, s-au depistat și alte patologii concomitente, 34 din ei au făcut complicații septico-purulente, ceea ce constituie 57,62%. La restul bolnavilor

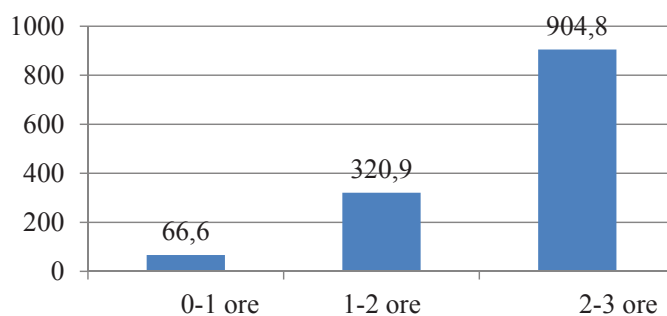


Figura 3. Incidența prin ISPN în secția de chirurgie septică în raport cu durata intervenției chirurgicale (%).

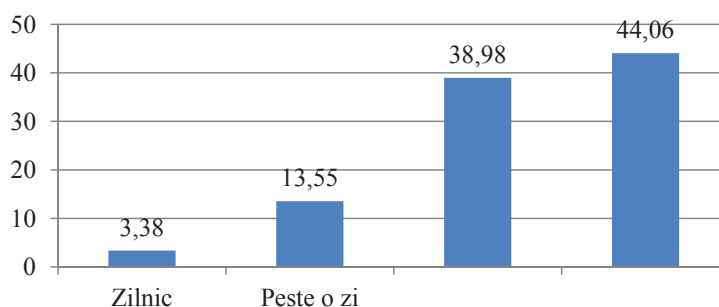


Figura 4. Pondere complicațiilor septico-purulente nosocomiale în funcție de frecvența pansamentelor (%).

Tabelul 4

Frecvența complicațiilor septico-purulente în raport cu prezența patologiilor concomitente

Total pacienți operați	Cu patologii concomitente				Fără patologii concomitente			
	Total operați (abs.)	Inclusiv cu ISPN			Total operați (abs.)	Inclusiv cu ISPN		
		abs	%	‰		abs.	%	‰
323	157	34	57,62	216,56	201	25	42,37	124,37

Tabelul 5

Incidența prin ISPN în funcție de localizarea anatomo-topografică a fracturii

Nr. ord.	Localizarea	Total pacienți (abs.)	Numărul cazurilor complicate cu ISPN		Rangul
			Abs.	la 1000 operați	
1.	Membrele superioare, inclusiv:	51	9	176,47	
1.1	fractura humerusului	16	3	185,5	4
1.2	fractura oaselor antebrățului	11	2	181,8	5
1.3	fractura mâinii	24	4	166,66	6
2.	Membrele inferioare, inclusiv:	307	44	143,32	
2.1	fractura femurului	73	8	109,58	8
2.2	fractura gambei	138	20	144,9	7
2.3	fractura gleznei	11	5	454,54	1
2.4	fractura calcaneului	20	4	200,0	3
2.5	fracturi metatarsiene	35	7	200,0	3
3.	Localizări multiple	12	2	166,6	5
4.	Diverse	18	4	222,2	2
Total		358	59	100,0	

(n = 201) patologii concomitente nu s-au depistat. Dintre ei au făcut ISPN 25 de pacienți, sau 42,37% (tabelul 4).

Complicațiile septico-purulente variază în funcție de localizarea anatomo-topografică a traumei și sunt determinate de fractura oaselor piciorului, care alcătuiesc 74,57% din totalul de complicații septico-purulente. Indicele de frecvență a complicațiilor septico-purulente în traumele piciorului constituie 143,32 la 1000 de operați, pe când cota-parte a complicațiilor oaselor mâinilor alcătuiește 15,25%, iar indicele de frecvență la 1000 bolnavi – 176,47 cazuri. Deși localizările multiple constituie numai 3,38% din totalul de pacienți accidentați și operați în secția de chirurgie septică, indicele de frecvență a complicațiilor septico-purulente postoperatorii este de 166,6 la 1000 operați (tabelul 5).

S-a constatat că 32,12% din bolnavi au grupă de invaliditate, dintre care 3,63% – grupa I, 22,90% – grupa II și 5,58% – grupa III de invaliditate (tabelul 6).

Tabelul 6

Distribuția pacienților cu ISPN în funcție de grupa de invaliditate

Indici	Total	Inclusiv		Cu grupă de invaliditate		
		Fără grupă	Cu grupă	gr. I	gr. II	gr. III
Abs.	358	243	115	13	82	20
%	100,0	67,87	32,12	3,63	22,90	5,58

În rezultatul investigațiilor de laborator a 323 de pacienți cu infecții septico-purulente din secția de chirurgie septică, au fost depistate 456 de tulpini de microorganisme, ceea ce demonstrează natura polietiologică a patologiei date.

Tabelul 7

Structura agenților patogeni la pacienții cu ISPN în secția de chirurgie septică

Nr. d/o	Denumirea micro-organismelor	Nu-măr tulpini	% din grup	% din totalul tulpini
1	S. aureus	200	65,35	43,85
2	S. epidermidis	44	14,37	9,64
3	S. faecium	4	1,30	0,87

4	S. faecalis	5	1,63	1,09
5	E. faecalis	53	17,32	11,62
Total microorganisme grampozitive		306	100	67,10
1	E. coli	20	13,88	4,38
2	E. aerogenes	42	29,16	9,21
3	K. pneumonia	6	4,16	1,31
4	P. mirabilis	7	4,86	1,53
5	P. aeruginosa	32	22,22	7,01
6	P. vulgaris	13	9,02	2,85
7	C. diversus	12	8,33	2,63
8	C. freundii	11	7,63	2,41
9	K. oxytoca	1	0,69	0,21
Total microorganisme gramnegative		144	100	31,57
1	Candida albicans	6	100	1,31
Total fungi		6	100	1,31
Total		456	100	100

Structura etiologică include 15 specii de tulpini de microorganisme, majoritatea fiind condiționat patogene. Predomină microorganismele grampozitive – 67,10%, inclusiv *S.aureus* (43,85%), *S.epidermidis* (9,64%), *S.faecium* (0,78%), *S.faecalis* (11,62%), *E.faecalis* (11,62%). Microorganismele gramnegative constituie 31,57%, dintre care predomină *P.aeruginosa* – 7,02%, *K.pneumonia* – 1,31%, *E.coli* – 4,38%. Microorganismele din genul *Proteus* constituie 1,53%, *E.aerogenes* – 9,21%, *P.vulgaris* – 2,85%, *C.diversus* – 2,63%, *C.freundii* – 2,41%, *K.oxytoca* – 0,22%. În 1,31% din probe au fost depistați fungi, dintre care predomină *C.albicans* – 1,31% (tabelul 7).

Concluzii

1. În structura nosologică a pacienților cu infecții septico-purulente în staționarele de chirurgie septică cu profil traumatologic predomină: osteita și osteomielite (38,53%), plaga infectată (26,81%), ulcerul trofic (8,66%), artrita septică (5,86%) și flegmonul (5,86%).

2. Ca factori de risc în ISPN în secția de chirurgie septică pot fi considerați vârsta pacientului, patologia de bază, modul de tratament, tipul și durata intervenției chirurgicale, grupa de invaliditate, durata aflării pacienților în spital, frecvența pansamentelor.

3. Factorul etiologic al ISPN este determinat de microorganismele condiționat patogene, inclusiv flora grampozitivă în 67,10% cazuri și flora gramnegativă – în 31,57% cazuri.

Bibliografie

1. Coplan A. Akinici E. Erbay A. Balaban N. Bodur H., *Evaluation of risk factors for mortality in intensive care*

units: A prospective study from a referral hospitals in Turkey. Am. J. Infect. Control., 2005; 33: 42-47.

2. Paraschiv A., *Studiu asupra epidemiologiei infecțiilor septico-purulente nosocomiale postchirurgicale în staționarele de chirurgie abdominală și traume multiple. Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău*, 2009, 2: 25-32.

3. Prisacari V., *Studiul asupra factorilor de risc, antropogeni și naturali, în scopul optimizării sistemului de supraveghere și pronosticării morbidității. Probleme actuale ale epidemiologiei, microbiologiei și parazitologiei contemporane, Materialele congresului III al igienistilor, epidemiologilor, microbiologilor și parazitologilor din RM. Chișinău*, 1992, p.161-163.

4. Prisacari V., *Problema infecțiilor nosocomiale. Curier medical*, 2005; 3: 47-52.

5. Prisacari V., *Conceptul cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale. Chișinău*, 2009, p. 9-16.

6. 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*, 2008; 2: 73-86.

7. Prisacari V., Plop T., *Structura etiologică la infecțiile nosocomiale septico-purulente în chirurgia abdominală. Tezele conferinței științifice anuale, Chișinău*, 1998, p. 1-80.

8. Ковалева Е., Семина Н., *Внутрибольничные инфекции как отражение уровня и структуры инфекционной заболеваемости населения России. Внутрибольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники диагностики, лечения и профилактики. Москва*, 1999, с. 115-116.

9. Лебедев В., Рожков А., *Инфекционные осложнения тяжелой травм. Достижения и проблемы. Воен. мед. Журнал*, 2001, т.322, №10, с.40-45.

10. Ciobanu Gh. *Morbiditatea populației Republicii Moldova prin urgențe traumatologice : actualități și tendințe. Curierul medical*, 2005, Nr. 3 (285), p. 27-36.

11. Gornea F., Tofan I., Verega G., și al., *Complicațiile septice în osteosinteza extracorticală cu plăci metalice în fracturile închise ale oaselor tubulare. Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău*, 2003; 3: 98-101.

12. Gustilo R., Kyle R., et al., *Fractures and Dislocations*. 1993, 1275 p.

13. Каплан А., Маркова С., *Особенности лечения открытых переломов при политравме. Лечение открытых переломов костей и их последствий. Москва*, 1985, с. 8-12.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate structura nosologică și etiologică, particularitățile epidemiologice și factorii de risc în infecțiile septico-purulente de profil traumatologic.

Summary

In this research a presented nosologic and etiological structure, epidemiological particularities and risk factors in septic-purulent infections of trauma profile.

Резюме

В работе представлены нозологическая и этиологическая структуры, а также эпидемиологические особенности и факторы риска гнойно-септических инфекций травматологического профиля.

INDICII CALITĂȚII APEI POTABILE – FACTORI DE RISC ÎN INSTALAREA OSTEOARTROZEI

Elena Ciobanu, asistent univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În Republica Moldova sunt înregistrate circa 136 000 de fântâni și mai mult de 7 000 de izvoare, multe dintre care se află într-o stare deplorabilă [7]. Aprovizionarea populației rurale cu apă revine surselor subterane, care alimentează circa 70% din localități. Perspectiva și căile de aprovizionare cu apă potabilă a localităților sunt determinate reieșind din condițiile lor naturale și economice și ținând cont de datele demografice și social-economice [9]. În condițiile republicii, locuitorii din mediul rural se alimentează, de regulă, cu apă din pânza freatică, ce provine din depozitele aluvionare ale luncilor care se dezvoltă de-a lungul văilor ce brăzdează teritoriul țării. Stratul acvifer freatic este ușor abordabil și se exploatează prin fântâni de adâncimi variabile – de la 2-3 m până la 10-12 m și mai mult [6].

Conform datelor prezentate de Rețeaua de Monitoring Socioigienic (2010) [8] privind calitatea apei potabile din sursele locale, din cele circa 5577 surse de apă supuse examinării din 56756 luate la evidență, în 4225 apa nu corespunde cerințelor igienice, dintre care în 1700 – după conținutul reziduului sec, în 3403 – după conținutul de nitrați și în 2477 – după duritatea totală. Trebuie de remarcat faptul că din aceste surse se alimentează peste 259004 de persoane. Astfel, acest studiu scoate în evidență o rată înaltă, de 75%, a surselor decentralizate care nu corespund cerințelor igienice.

Investigațiile efectuate asupra calității apelor subterane nu au vizat dezvoltarea osteoartrozei pe teritoriul Republicii Moldova; această maladie a fost profund studiată doar sub aspect clinic, rămânând nestudiate sau ignorate cauzele de declanșare și instalarea a maladiilor osteoarticulare în raport cu factorii de

mediu. Relația dintre osteoartroză, osteopatii și calitatea apei potabile a fost relatată de Brăiescu I. (2000) [1]. Astfel, analiza apei în raionul Edineț, a arătat un nivel al durității generale mai mare de 15 mmol/dm³ (42 °G), ceea ce, după părerea autorului, ar sta la baza ipotezei dezvoltării bolilor osteoarticulare.

Materiale și metode

În cadrul studiului au fost interviewate 1856 de persoane din mediul rural care se alimentează cu apă din surse decentralizate. În baza criteriilor de selecționare s-au conturat două loturi de investigații. Lotul I – persoane care consumă apă cu duritatea totală ce depășește 10 mmol/dm³ (28 °G); lotul II – persoane ce se alimentează cu apă cu o duritate totală ce nu depășește 10 mmol/dm³ (28 °G). Fiecare lot a fost împărțit în trei subploturi: de bază – persoane cu diagnostic stabilit de osteoartroză, de control – persoane sănătoase și de referință – persoane cu semne clinice de osteoartroză, dar fără diagnostic stabilit. Analiza fiecărui lot s-a efectuat după zonele geografice ale republicii: Nord, Centru și Sud. Pentru aprecierea calității apei potabile din surse subterane s-au folosit metode performante, validate în Republica Moldova.

Rezultate și discuții

Întrucât consumul apei cu o anumită compoziție chimică timp îndelungat poate influența morbiditatea prin unele afecțiuni, inclusiv osteoartroza [2–5], am considerat oportun să analizăm detaliat calitatea apei potabile din sursele decentralizate din localitățile rurale din cele trei zone geografice ale republicii.

Analiza fizico-chimică a apei potabile din sursele decentralizate a fost axată pe identificarea și cuantificarea indicatorilor calității apei. Astfel, am determinat compuși ai azotului (NO₂⁻, NO₃⁻ și NH₄⁺), oxidabilitatea, duritatea totală, temporară și permanentă, sulfații (SO₄²⁻), clorurile (Cl⁻), fierul (Fe²⁺+Fe³⁺), fluorul (F), calciul (Ca²⁺), magneziul (Mg²⁺), Σ(Na+K), mineralizarea, reziduul fix, alcalinitatea, hidrocarbonații (HCO₃⁻).

Sinteza datelor de laborator au arătat valori majore ale indicilor formatori ai mineralizării apei potabile în lotul I. Deoarece nivelul durității apei potabile a servit drept criteriu de selecție [valoarea admisă pentru sistemul decentralizat de aprovizionare cu apă potabilă este de 10 mmol/dm³ (28 °G), conform ”Cerințelor privind calitatea apei potabile la aprovizionarea decentralizată. Protecția surselor. Amenajarea și menținerea fântânilor, cișmelelor”, nr. 06.6.3.18 din 23.02.1996], am analizat detaliat acest indice, cu implicarea componentelor lui de bază. Media durității totale în subplotul de bază din lotul I a constituit 20,7±0,34 mmol/dm³ (58,0 °G), valoarea minimă fiind de 10 mmol/dm³ (28 °G), iar cea maximă – de 77

mmol/dm³ (215,6 °G). În subplotul de control valoarea medie a fost de 20,1±0,26 mmol/dm³ (56,3 °G), iar limitele s-au plasat între 10 și 65 mmol/dm³ (28-182 °G). În subplotul de referință media a fost de 16,2±0,32 mmol/dm³ (45,4 °G), cu limitele cuprinse între 10,5 și 27 mmol/dm³ (29,4 și 75,6 °G). În subplotul de bază din lotul II valoarea medie a durtății totale a fost de 7,3±0,21 mmol/dm³ (20,4 °G), limitele minime și cele maxime fiind cuprinse între 0,6 și 9,8 (1,7 și 27,4 °G); în subplotul de control media a fost de 6,6±0,24 mmol/dm³ (18,5 °G), cu limitele între 0,6 și 9,8 (1,7 și 27,4 °G); în subplotul de referință media a constituit 8,7±0,30 mmol/dm³ (24,4 °G), limitele minime și cele maxime fiind de 7,5 și 9,1 (21-25,5 °G).

Nivelul durtății temporare în lotul I este mai înalt decât în lotul II, fapt condiționat de nivelul durtății totale. Astfel, valoarea medie a durtății temporare în cele trei subploturi ale lotul I variază de la 8,7±0,26 (24,4 °G) până la 9,2±0,28 mmol/dm³ (25,8 °G), iar în cel din lotul II – de la 4,9±0,09 (13,7 °G) până la 5,6±0,14 mmol/dm³ (15,7 °G). Valorile medii ale durtății permanente au fost cu mult mai înalte în apa dură din lotul I 7,1±0,25(19,9 °G)–12,1±0,28 (33,9 °G), în comparație cu valorile medii din lotul II 1,7±0,11 (4,8 °G)–3,6±0,44 mmol/dm³ (10,1 °G).

Sulfatii și clorurile au avut valori medii ale concentrației sub nivelul prevăzut de normele igienice – 250 mg/dm³, excepție făcând doar clorurile din subplotul de referință din lotul II, în care s-a înregistrat o majorare nesemnificativă a acestui indice – până la 285,0±48,75 mg/dm³. Nivelul minim și cel maxim ale sulfatilor în apa fântânilor din subplotul de bază din lotul I s-a încadrat în intervalul 10-1251,1, iar al clorurilor – 10-350 mg/dm³. Ponderea probelor în care conținutul de sulfat nu a depășit norma igienică a fost de 89,2%, în cazul clorurilor – 84,7%, iar ponderea celor ce depășesc valoarea normată a fost de 10,7%, și, respectiv, 15,3%. În apa fântânilor din subplotul de control din lotul I sulfatii și clorurile s-au încadrat în limitele inferioare și superioare, cu valorile de 10 și 1475,6, și 10-375 mg/dm³. Probele ce nu depășesc valoarea normată au constituit 88,4% pentru sulfat și 88,1% pentru cloruri, în timp ce probele cu depășiri ale normelor au fost 11,6% pentru sulfat și 11,9% pentru cloruri. Subplotul de referință din lotul I a înregistrat valori ale sulfatilor și clorurilor în limitele 10-350 mg/dm³ pentru ambele cazuri. Depășiri ale limitelor normate au fost atestate în 3,1% cazuri pentru sulfat și 31,3% cazuri pentru cloruri, iar în 96,9% și 68,7% cazuri acestea au corespuns normelor.

În lotul II acești indicatori au înregistrat valori mai scăzute față de lotul I. Astfel, în subploturile de bază, de control și de referință din lotul II sulfatii au fost depistați în limitele 10-308,6, 10-250 și 131,5-230

mg/dm³, clorurile – în limitele 9,1-350, 10-350 și 90-350 mg/dm³. Ponderea probelor ce corespund standardelor igienice pentru sulfat au constituit 95,7%, 100% și 100%, respectiv pentru subploturile de bază, de control și de referință, iar valoarea procentuală a celor ce depășesc standardele igienice a fost de 4,3% doar în cazul subplotului de bază. Cloruri în 92,8% și 98,8% cazuri din subploturile de bază și cele de control nu au depășit această limită, iar în subplotul de referință 75% din cazuri au depășit această limită.

Prezența în apă a calciului, după legislația Republicii Moldova, nu este normată, pe când legislația României (*Legea nr. 458 din 8 iulie 2002 privind calitatea apei potabile*) prevede o cantitate admisibilă de calciu până la 100 mg/dm³ sau valori admise excepțional până la 180 mg/dm³. Nivelul calciului în lotul I a fost mai înalt față de lotul II, valorile medii constituind 109,6±1,56 – 140,4±2,32 mg/dm³ și, respectiv, 40,9±1,91 – 56,6±2,72 mg/dm³. Analiza comparativă a nivelului de calciu în apa folosită pentru băut de către persoanele bolnave din cele două loturi a arătat că acest indice în lotul I este cuprins în limitele 42,1-344, iar în lotul II – 4,0-108,2 mg/dm³. Persoanele sănătoase din aceleași subploturi se alimentează cu apă potabilă în care limitele minime și maxime ale calciului sunt cuprinse între 42,1 și 284,5, și, respectiv 4,0 și 114,2 mg/dm³. Persoanele din subploturile de referință consumă apă potabilă cu un conținut de calciu în limitele 64,1-170,3 și, respectiv, 10-44,1 mg/dm³.

Apa, de asemenea, poate fi o sursă de magneziu, dar cantitatea diferă în funcție de calitatea ei. În țara noastră, nivelul magneziului în apa potabilă nu este normat, spre deosebire de țările UE și România, ultima desemnând valori admise de până la 50, iar în cazuri excepționale – până la 80 mg/dm³. Nivelul magneziului este mult mai semnificativ în lotul I decât în lotul II, ceea ce se explică prin faptul că aceste două loturi diferă după nivelul durtății totale. Valorile medii ale magneziului în lotul I au fost cuprinse în limitele 128,8±2,72 și 154,1±2,64 mg/dm³, iar în lotul II – 57,3±2,47 – 83,9±0,01mg/dm³. Conținutul de magneziu în probele de apă din subplotul de bază din lotul I s-a încadrat în limitele 53,5-227,4 mg/dm³, iar în subplotul de bază din lotul II limitele au constituit 4,9-93,6 mg/dm³. În subplotul de bază din lotul I conținutul de magneziu de până la 50 mg/dm³ nu a fost atestat, iar în cel din lotul II a constituit 22,8%. Valorile minime și maxime ale magneziului din subploturile de control din cele două loturi au fost de 53,5-267,2 și 4,9-93,6 mg/dm³.

Dintre indicii ce caracterizează gradul de mineralizare a apei este necesar să fie analizat conținutul cationilor de sodiu și de potasiu în sumă în loturile de studiu, ce manifestă mari diferențe. Conținutul sumar

de sodiu și potasiu în apa consumată de persoanele bolnave din lotul I a fost de $260,5 \pm 3,72$, iar în lotul II – $244,9 \pm 12,63$ mg/dm³. Persoanele sănătoase din lotul I consumă apă cu un conținut sumar de sodiu și potasiu de $312,3 \pm 8,44$, iar cele din lotul II – $248,4 \pm 9,86$ mg/dm³. Persoanele din subplotul de referință din lotul I consumă apă potabilă cu un conținut al potasiului și sodiului de $212,2 \pm 8,99$, iar din lotul II – $149,0 \pm 0,01$ mg/dm³. Sporirea conținutului de sodiu și de potasiu în sumă este destul de semnificativă în raport cu incidența și prevalența osteoartrozei.

Paralel cu indicii determinanți ai gradului de mineralizare a apei am considerat important să analizăm și alți indici, precum alcalinitatea și hidrocarbonații. Alcalinitatea apei este condiționată de prezența ionilor de bicarbonat, carbonat, hidroxid și, mai rar, borat, silicat și fosfat. Nivelul alcalinității nu a prezentat deosebiri însemnate. Astfel, în lotul I valorile medii ale alcalinității s-au plasat în intervalul $10,1 \pm 0,31$ – $10,8 \pm 0,05$, în lotul II fiind de $9,2 \pm 0,01$ – $10,2 \pm 0,16$. Concentrația hidrocarbonaților a fost mai semnificativă în lotul I, limitele fiind cuprinse între $712,4 \pm 4,96$ – $851,2 \pm 25,9$ și, respectiv, $561,4 \pm 0,01$ – $621,3 \pm 9,83$ mg/dm³.

Unul dintre indicii principali ai mineralizării apei este reziduul sec. Am considerat imperativă identificarea și cuantificarea acestui indice în raport cu indicii morbidității osteoartrozei. Legislația Republicii Moldova normează un nivel al reziduului sec nu mai mare de 1500 mg/dm³. Depășiri ale nivelului normat au fost înregistrate în probele de apă din subplotul de bază – $1708,3 \pm 23,71$ și subplotul de control – $1911,4 \pm 34,25$ mg/dm³ din lotul I. În celelalte cazuri abateri de la normă nu au fost depistate, valorile medii fiind de $1396,7 \pm 26,05$ în subplotul de referință din lotul I, subploturile de bază, de control și de referință din lotul II – $1058,9 \pm 30,17$; $928,4 \pm 16,46$ și $823,0 \pm 0,01$ mg/dm³. Nivelul minim și cel maxim ale reziduului fix din subplotul de bază din lotul I a fost de 787-4600, în comparație cu subplotul de bază din lotul II: 396-2167 mg/dm³. Același indice în subploturile de control din ambele loturi a fost cuprins în limitele 787-3263 și 396-2167 mg/dm³, iar în subploturile de referință – 1051-1671 și 623-1023 mg/dm³.

Mineralizarea apei potabile a avut valori semnificativ mai înalte în lotul I. Bolnavii din subplotul de bază din lotul I se alimentează cu apă potabilă cu o mineralizare de $1,9 \pm 0,02$ g/dm³, iar bolnavii din lotul II – $1,3 \pm 0,03$ g/dm³. Persoanele sănătoase din lotul I utilizează apă potabilă cu un nivel al mineralizării de $2,23 \pm 0,03$, iar cele din lotul II – $1,3 \pm 0,02$ g/dm³, persoanele din subplotul de referință din lotul I – $1,84 \pm 0,03$ față de $1,1 \pm 0,01$ g/dm³ în lotul II.

Conținutul de fluor în apele surselor decentrali-

zate este normat sub nivelul de 1,5 mg/dm³. În probele supuse analizei de laborator, depășiri ale valorii normate nu au fost înregistrate. Aceeași situație s-a constatat și pentru fier, valoarea admisibilă a căruia este stabilită sub 0,3 mg/dm³. Acești indici prezintă o diferență practic nedefinită, deși sunt mai majorate în subplotul de bază din lotul I.

Concluzii

Rezultatul studiului a evidențiat probleme referitoare la calitatea apei potabile, care în majoritatea cazurilor este necorespunzătoare în raport cu cerințele igienice. În diferite zone ale Republicii Moldova, calitatea apei potabile este diferită, cu predominarea unor substanțe chimice. Sinteza materialului a arătat că persoanele bolnave, comparativ cu cele sănătoase, întrebunțează apă potabilă dură și foarte dură, cu un grad sporit de mineralizare, bogată în sulfatați, cloruri, hidrocarbonați, calciu și sodiu.

Bibliografie

1. Brăiescu I., *Evaluarea morbidității prin colelitiază, renolitiiază, osteoartroză și osteopatii în dependență de duritatea apei din fântâni*. Materialele congresului V al igienistilor, epidemiologilor și microbiologilor din RM. Chișinău, 2003, p. 40-41.
2. Ciobanu E., *Compoziția chimică a apei în contextul bolilor osteoarticulare*. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2009; 2: 43-46.
3. Ciobanu E. ș.a., *Analiza comparativă a calității apei din raioanele Edineț și Leova*. Anale științifice, ed. X, vol. 2, Chișinău, 2009, p. 114-118.
4. Ciobanu E. ș.a., *Caracteristica igienică a apei potabile din regiunea de sud a Republicii Moldova. Raionul Taraclia*. Anale științifice, ed. X, vol. 2, Chișinău, 2009, p. 118-121.
5. Friptuleac Gr., *Evaluarea igienică a factorilor exogeni determinanți în geneza litiazei urinare și elaborarea măsurilor de prevenție a ei*. Teza de dr. hab. în șt. med., Chișinău, 2001, 298 p.
6. Moraru Gh., *Cu privire la impactul antropogen asupra calității apelor freactice din RM*. Mater. congr. VI al igienistilor, epidemiologilor și microbiologilor din RM, 2008, p. 41-49.
7. Overcenco A. ș.a., *Fântâni și izvoare. Atlas ecologic*. Vol. II, Chișinău: Știința, 2008, 208 p.
8. Pantea V., *Sănătatea în relație cu mediul*. Monitorizarea stării de sănătate în relație cu factorii exogeni de mediu (ediția a II-a). Chișinău: Tipograf. SRL-Sirius, 2010, 116 p.
9. Рахманин Ю.А., *Научные основы дифференцированного нормирования качества питьевой воды в зависимости от видов питьевого водопользования и возрастных особенностей*. Материалы V научно-практической конференции, Барнаул: Пять плюс, 2010, с. 24-33.

Rezumat

Apa este substanța cea mai răspândită, dar totodată cel mai puțin studiată. Problema calității apei este mereu actuală. Consumul apei necalitative influențează negativ starea de sănătate, provocând diverse patologii. În lucrarea dată ne-am propus drept scop analiza calității apei decentralizate din mediul rural. Astfel, persoanele afectate de osteoartrită, folosesc apă potabilă intens mineralizată, bogată în sulfati, cloruri, hidrocarbonați, calciu și sodiu, în comparație cu acelea persoane care nu au dezvoltat maladia dată. Studiul a stabilit legătura directă dintre calitatea apei, inclusiv duritatea și gradul de mineralizare a ei, și morbiditatea prin osteoartrită.

Summary

Water is the most widespread substance but least studied. The issue of water quality is always present. Poor quality of water consumption influences the negative functional condition of the body, causing various pathologies. In this paper we aim to analyze decentralized water quality of in the rural area. Thus, the persons affected by osteoarthritis, use highly mineralized water, rich in sulfates, chlorides, carbohydrate, calcium and sodium, in comparison with those who did not develop the disease. The study found direct link between water quality, including the degree of hardness and its mineralization, and morbidity osteoarthritis.

Резюме

В природе вода является наиболее распространенным, но наименее изученным веществом, а проблема ее качества всегда присутствует. Потребление некачественной воды отрицательно влияет на состояние организма, вызывая различные заболевания. В настоящей работе представлены результаты анализа качества питьевой воды децентрализованных источников из сельской местности. Таким образом, больные страдающие остеоартрозом используют воду с высокой минерализацией, богатые сульфатами, хлоридами, гидрокарбонатами, кальцием и натрием, по сравнению с теми, кто не страдает данным заболеванием. Настоящее исследование выявило прямую связь между качеством воды, особенно ее жесткостью и степенью минерализации, и заболеваемостью остеоартрозом.

ESTIMAREA COMPARATIVĂ A STĂRII DE SĂNĂTATE A STUDENȚILOR ADMIȘI LA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU” ÎN ANII 2002-2004 ȘI 2010

Lilia Lupu, cercet. șt., *Constantin Crețu*, cercet. șt., *Alexandru Gavriiliuc*, asist. univ., *Angela Filimon*, cercet. șt., *Rodica Ignat*, asist. univ., *Maria Munteanu*, laborant superior, *Ala Cebotari*, rezident, *Gh. Curocichin*, dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Dezvoltarea social-economică a societății depinde de starea de sănătate a populației. În 1946, Organizația Mondială a Sănătății a definit noțiunea de **sănătate** ca „*stare de prosperitate fizică, mentală și socială, și nu doar absența bolii sau infirmității*”. Ulterior aceasta definiție a fost completată cu sintagma „*capacitatea de a duce o viață productivă social și economic*” [8].

Starea de sănătate a tinerilor este o preocupare majoră, aflată în centrul politicilor din domeniul sănătății la nivel mondial, regional și local. Uniunea Europeană încurajează tinerii să acorde o atenție mai mare factorilor care le influențează sănătatea, prin desfășurarea campaniilor de informare, colaborarea cu diverse organizații, precum Forumul European al Tinerilor, Rețeaua Școlilor de Sănătate din Europa (*Schools for Health in Europe Network*) și altele. [7] În „Politica națională de sănătate a Republicii Moldova pentru perioada 2007-2021”, aprobată prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova în 2007, se stipulează că „*viața și sănătatea omului sunt cea mai mare valoare care există*” [6]. Unul dintre obiectivele specifice ale acestui act normativ este menținerea sănătății tinerei generații. În „Declarația despre ocrotirea sănătății studenților în Europa”, adoptată la Congresul XIV al Uniunii Europene al medicinei școlare și universitare din iunie 2007 din Tampere (Finlanda), se menționează că „*studenții reprezintă partea tânără a populației, care necesită o atenție sporită din partea serviciilor de ocrotire a sănătății*” [5]. Studiile efectuate de Minors D., et al., (1994) și Nanakorn S., et al., (1999) denotă, că studenții medici sunt unul dintre grupurile de populație cel mai puțin studiate [1, 3]. Totodată, Latyshevskaya N., et al., (2004) a demonstrat că volumul de muncă al unui student-medic este în medie de 2 ori mai mare decât al unui student de la o facultate cu profil tehnic [2]. Conform datelor accesibile public, până la momentul actual, în Republica Moldova n-au fost efectuate studii privind starea sănătății studenților-medici.

Scopul lucrării a constat în estimarea comparativă a stării de sănătate și a spectrului morbidității studenților-medici din anul I de studii, admiși la facultate în 2002-2004 și în 2010.

Materiale și metode

Pentru estimarea stării de sănătate a studenților Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (în continuare – *Universitate*), au fost analizate fișele medicale a 945 de studenți admiși la studii universitare în perioada 2002–2004 (Facultatea de Medicină Generală, Farmacie și Stomatologie) și 492 fișe ale celor înmatriculați în anul 2010 (Facultatea de Medicină nr. 1, Sănătate Publică). Inițial, starea sănătății studenților s-a determinat în baza informației incluse în adeverința medicală (formularul 086e), perfectată de instituția medicală în care abiturientul s-a aflat la evidența medicului de familie, prezentată Comisiei de admitere la Universitate, precum și în baza rezultatelor examenului medical efectuat în luna septembrie a anului I de studii în 2002-2004 de către colaboratorii secției curativ-profilactice (medici-interniști, obstetrician-ginecolog) de comun cu colaboratorii catedrelor clinice ale Universității (ORL, Oftalmologie, Medicină internă, Traumatologie și Ortopedie, Chirurgie), iar în 2010 – de către medicii de familie din secția Sănătate studenți/rezidenți a Clinicii Universitare de Asistență Medicală Primară și colaboratorii catedrelor (Medicină de Familie și Medicină Internă). Studiul a fost deschis și s-a efectuat la IMSP Clinica Universitară de AMP a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pentru analiza comparativă a stării de sănătate a tinerilor au fost folosite formularul 086e și datele examenului clinic. Studenții au fost divizați în două loturi: I – înmatriculați în anii 2002-2004; II – înma-

trriculați în anul 2010. Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată cu utilizarea pachetului statistic din familia programelor R (testul Pearson χ^2 cu corecția Yates). Valoarea $p < 0,05$ a fost acceptată în calitate de nivel statistic semnificativ al diferențelor dintre loturile comparate.

Rezultate și discuții

Rezultatele studiului efectuat denotă că din 945 de studenți înmatriculați în perioada 2002-2004, conform datelor din adeverința medicală (f086e), 92,17% au fost documentați ca fiind practic sănătoși, iar 7,83% sufereau de maladii cronice. Totodată, conform rezultatelor examenului medical desfășurat în luna septembrie pentru perioada nominalizată, numai 75,98% din studenți au fost constatați sănătoși, iar 24,02% aveau patologii decelabile prin metode clinice. Informația inclusă în *tabelul 1* denotă o discrepanță de 16,19% ($\chi^2 = 91.30, p < 2.2 \times 10^{-16}$) pentru categoriile „sănătos” și „bolnav” între datele incluse în formularul 086e și rezultatele examenului medical.

Tabelul 1

Distribuția în categoriile „sănătos” și „bolnav” conform datelor f086e și rezultatelor examenului clinic (lotul I)

		Formular 086e		Examen medical	
Număr persoane		abs.	%	abs.	%
Categorie	Sănătos	871	92,17	718	75,98
	Bolnav	74	7,83	227	24,02
Total		945	100,00	945	100,00

În studiul efectuat s-a constatat o diferență între structura patologiilor menționate în formularul me-

Tabelul 2

Spectrul patologiilor depistate în lotul I de studenți în funcție de modalitatea examinării

Grupul de boli	f086e		Examen clinic	
	Nr. absolut	%	Nr. absolut	%
Boli ale analizatorului vizual (și structurilor sale) și celui auditiv	35	42,2	85	31,7
Bolile pielii și țesutului subcutanat	1	1,2	1	0,4
Boli ale sistemului digestiv	7	8,4	19	7,1
Boli ale sistemului endocrin	3	3,6	5	1,9
Boli ale sistemului genito-urinar	10	12,0	47	17,5
Boli ale sistemului musculo-scheletal și ale țesutului conjunctiv	6	7,2	30	11,2
Boli ale sistemului nervos	2	2,4	18	6,7
Boli ale sistemului respirator	7	8,4	33	12,3
Boli infecțioase și parazitare	3	3,6	5	1,9
Boli mentale și comportamentale	5	6,0	11	4,1
Malformații congenitale, deformații, aberații cromozomiale	2	2,4	6	2,2
Traume, intoxicații, cauze externe	2	2,4	3	1,1
Boli ale sistemului circulator	0	0	5	1,9
Total*	83	100,0	268	100,0

Notă: *la unii dintre cei examinați s-au constatat mai multe patologii concomitente.

dical 086e și a celor depistate prin examenul clinic (tabelul 2).

Conform datelor prezentate în tabelul 2, pe primul loc se plasează bolile analizatorului vizual. Acest grup de patologii în mare parte este format de miopii întâlnite în 75 din 85 cazuri de afecțiuni ale aparatului vizual. Pe locul doi se află pielonefrita cronică, depistată la 21 din 47 de pacienți cu patologia tractului genito-urinar.

Pentru a studia morbiditatea depistată prin metoda comparativă la viitorii medici înmatriculați la anul I în anul 2010 (492 de persoane), s-au analizat datele din adeverința medicală (formularul 086e) și ale rezultatelor examenului medical (tabelul 3).

Tabelul 3
Distribuția în categoriile „sănătos” și „bolnav” conform datelor f086e și rezultatelor examenului clinic (lotul II)

Număr persoane		Formular 086e		Examen clinic	
		abs.	%	abs.	%
Categorie	Sănătos	442	89,84	328	66,67
	Bolnav	50	10,16	164	33,33
Total		492	100,00	492	100,00

În ponderea morbidității generale, înregistrate la studenții înmatriculați în anul 2010, conform datelor din formularul 086e și celor obținute în urma examenului medical, se atestă o diferență de 33,17% ($\chi^2 = 76.25$, $p < 2.2 \times 10^{-16}$) pentru categoriile „sănătos” și „bolnav”.

Datele reflectate în tabelul 4 relevă diferențele din structura morbidității, înregistrate prin diferite metode de examinare.

Datele din tabelul 4 atestă că pe primul loc în structura patologiilor depistate continuă să se plaseze bolile analizatorului vizual, reprezentate de miopii cu 59 cazuri din 61 de studenți cu afecțiuni oftalmologice. Pe locul doi se plasează patologia aparatului genito-urinar cu 34 de cazuri de pielonefrită din 35 studenți cu afecțiuni genito-urinare depistate.

Examinarea bolnavilor din grupurile incluse în studiu a relevat o înrăutățire a parametrilor stării de sănătate a tinerilor înmatriculați în a. 2010, în comparație cu lotul tinerilor înmatriculați în anii 2002-2004. Dacă în 2002-2004 ponderea persoanelor practice sănătoase era de 76,0%, atunci în 2010 aceasta a scăzut la 66,7%. Analiza rezultatelor obținute relevă faptul că în structura morbidității (la 100 de examinați) printre studenții lotului I predomină maladiile: miopia (7,93%), pielonefrita cronică (2,22%), amigdalita cronică (1,90%), cefaleea de tip tensional (1,58%), gastroduodenita cronică (1,58%), scolioza toraco-lombară (1,37%). În lotul II s-a constatat următoarea structură a morbidității: miopia (11,99%), pielonefrita cronică (7,92%), gastroduodenita cronică (4,06%), cefaleea de tip tensional și scolioza toraco-lombară (a câte 2,84% respectiv), amigdalita cronică (1,42%) (tabelul 5). Morbiditatea s-a raportat la 100 de examinați din motivul că dimensiunile lotului II au fost mai mici de o mie, constituind 492 de persoane. În ansamblu, datele analizate relevă o sporire a ponderii patologiei analizatorului vizual, tractului genito-urinar, tractului digestiv în rezultatul examenului medical al tinerilor efectuat în anul de înmatriculare la facultate.

Tabelul 4

Spectrul patologiilor depistate în lotul II de studenți în funcție de modalitatea examinării

Grupul de boli	f086e		Examen clinic	
	Nr. absolut	%	Nr. absolut	%
Boli ale analizatorului vizual (și structurilor sale) și celui auditiv	7	11,1	61	29,0
Bolile pielii și țesutului subcutanat	0	0	3	1,4
Boli ale sistemului digestiv	11	17,5	33	15,7
Boli ale sistemului endocrin	1	1,6	11	5,2
Boli ale sistemului genito-urinar	19	30,2	35	16,7
Boli ale sistemului musculo-scheletal și ale țesutului conjunctiv	4	6,3	19	9,0
Boli ale sistemului nervos	4	6,3	21	10,0
Boli ale sistemului respirator	5	7,9	14	6,7
Boli infecțioase și parazitare	3	4,8	3	1,4
Boli mentale și comportamentale	1	1,6	1	0,5
Malformații congenitale, deformații, aberații cromozomiale	5	7,9	5	2,4
Traume, intoxicații, cauze externe	2	3,2	2	1,0
Boli ale sistemului circulator	1	1,6	2	1,0
Total*	63	100,0	210	100,0

Notă: * – la unii dintre cei examinați s-au constatat mai multe patologii concomitente.

Tabelul 5

Date comparative ale rezultatelor examenului medical în anii 2002-2004 și 2010 (la 100 examinați)

Grup de boli/cod CIM X	Anii		Valoarea P
	2002-2004	2010	
Miopie H52.1	7,93	11,99	0,016
Pielonefrită cronică N11.0	2,22	7,92	2,13 x 10 ⁻⁵
Gastroduodenită cronică K29.9	1,58	4,06	0.009
Cefalee de tip tensional G44.2	1,58	2,84	0.749
Scolioză toraco-lombară M41.9	1,37	2,84	0.081
Amigdalită cronică J35.9	1,90	1,42	0.652

Un studiu efectuat la Universitatea de medicină din Orientul Îndepărtat din Rusia a determinat că în lotul studiat pe primul loc în structura morbidității se plasează miopiile, locul doi îl ocupă patologia aparatului locomotor și trei – patologia tractului digestiv [4]. Datele noastre sunt similare cu privire la patologia oftalmologică și a tractului digestiv, însă pe locul II în lotul nostru de studiu se plasează patologia genito-urinară, iar pe locul IV – cefaleea de tip tensional.

Analiza datelor obținute relevă faptul că pe parcursul anilor 2002-2010 structura morbidității la studenții anului I al Universității nu s-a modificat esențial. Totalizând cele expuse, se poate de afirmat că pe parcursul anilor analizați se constată o creștere veridică a frecvenței de depistare a miopiei cu 4,06% (p = 0,016), a pielonefritei cronice – cu 5,7% (p = 2,13 x 10⁻⁵), a gastroduodenitei cronice – cu 2,48% (p = 0,009), precum și tendința de sporire de depistare a scoliozei toraco-lombare – cu 1,47% (p = 0,081).

În pofida faptului că în anul 2010 examenul medical a fost efectuat de o echipă de medici de familie, fără antrenarea medicilor-specialiști, structura patologiilor depistate a fost similară celei constatate în anii 2002-2004, indicând faptul că calitatea examenului medical nu a suferit. Din datele relatate poate fi constatat faptul că spectrul patologiilor depistate la studenții anului I a Universității în anii 2002-2004 și 2010 rămâne același, dar cu o sporire statistic semnificativă a numărului absolut și ponderii afecțiunilor aparatului vizual, genito-urinar și digestiv. Datele obținute în studiu demonstrează importanța examinării medicale a tinerilor la înmatriculare și evidența ulterioară în timpul anilor universitari.

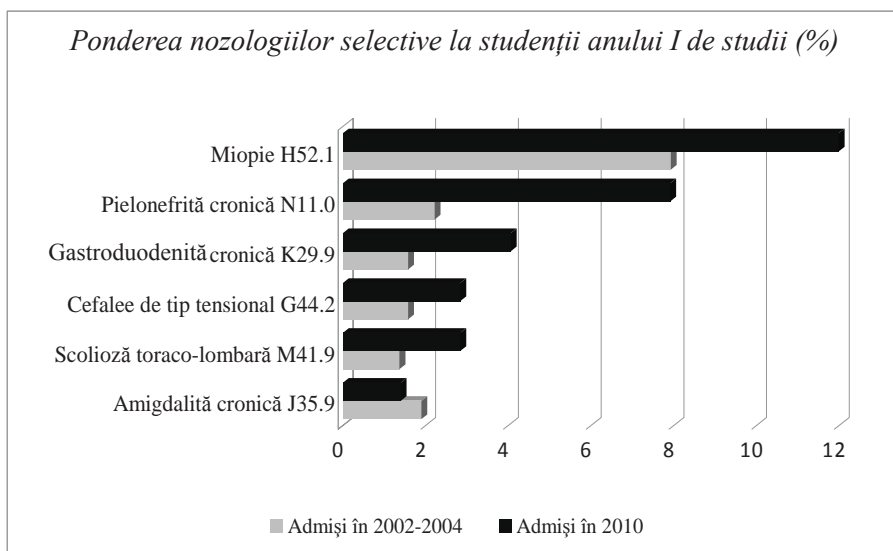
Concluzii

Rezultatele studiului asupra stării de sănătate a studenților Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” demonstrează o majorare a lotului de studenți „bolnavi” de la 24,02% în anii 2002-2004 la 33,33% în anul 2010.

În perioada 2002–2010 se constată o dinamica negativă în structura morbidității, exprimată în special prin creșterea semnificativă a patologiei oculare, patologiei tractului genitor-urinar, patologiei tractului digestiv.

Rezultatele obținute argumentează necesitatea efectuării examenului medical al studenților anului I, pentru depistarea patologiilor cronice existente, omise în adeverința medicală (f086e), asanarea studenților și monitorizarea dinamicii stării lor de sănătate pe parcursul anilor de studii.

Diferențele constatate dintre datele Formularului 086e și rezultatele examenului medical efectuat în IMSP Clinica Universitară de AMP argumentează necesitatea atenționării medicilor de familie asupra amplitudinii și corectitudinii completării adeverinței medicale (f086e).



Bibliografie

1. Баркаръ А. А, Организация профориентации и трудоустройства молодежи. 1982, Кишинев: Картеа Молдовенеаскэ. 25 с.
2. Латышевская Н.И., Клаучек С.В. Москаленко Н.П., Гендерные различия в состоянии здоровья и качестве жизни студентов. Гигиена и санитария, 2004: 1: с 51-53.
3. Пчелин В., Состояние здоровья студентов-медиков как фактор учебной адаптации. Профессиональная ориентация в подготовке врачей (учебно-методическое пособие). 2004, Хабаровск: Издательский центр ДВГМУ, р. 145
4. Степа З.А., Савосин Ю.Е., Остроушко А.Г., Анализ заболеваемости студентов первого курса Дальневосточного медицинского института. Здравоохранение Российской Федерации, 1982, 6: 14-16.
5. Декларация по охране здоровья студентов в Европе. XIV Конгрес Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья. 2007, Тампер, Финляндия.
6. Guvernul Republicii Moldova, Cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate. 2007, Monitorul Oficial al RM, Chișinău.
7. Sănătate - UE. Tineret. 2012 [cited 2012 02.02.2012]; Available from: http://ec.europa.eu/health-eu/my_health/young_people/index_ro.htm.
8. WHO, World Health Organization Constitution. 1946; NY.

Rezumat

Scopul acestui studiu este estimarea comparativă a stării de sănătate și a spectrului morbidității la studenții anului I al Universității de Medicină "Nicolae Testemițanu", înmatriculați în anii 2002-2004 și în 2010. **Materiale și metode:** au fost analizate datele din adeverința medicală (formularul nr.086e) și rezultatele examenului medical al studenților anului I în anii 2002-2004 și 2010. **Rezultate:** analiza comparativă a morbidității studenților denotă că la tinerii înmatriculați în perioada 2002-2004 grupul „sănătos” constituie 75,98%, în 2010 - 66,67%. Analiza spectrului morbidității arată o creștere veridică a patologiei oftalmologice, aparatului genito-urinar, tractului digestiv la studenții înmatriculați în anul 2010, în comparație cu 2002-2004. **Concluzii:** la moment este argumentată necesitatea petrecerii examinării medicale a studenților anului I, pentru depistarea timpurie a patologiilor cronice existente, asanarea studenților și monitorizarea dinamicii stării lor de sănătate pe parcursul anilor de studii.

Summary

The propose of this work was to comparatively evaluate the health status of the first year students of the SMPHU "Nicolae Testemițanu" enrolled in years 2002-2004 and 2010. **Materials and methods:** medical certificates form 086e issued by Family physicians and the results of medical examination performed at the University Clinic of Primary Care were analyzed in order to estimate

the morbidity spectra. **Results:** the comparative analysis of morbidity spectra revealed that in 2002-2004 75.98% of students were „healthy” and 24.02% “sick”, whilst in 2010 year only 66.67%, “healthy”, and 33.33% “sick” when enrolled in the SMPHU. There has been a significant increase in proportions of eye pathology, pathologies of urinary and digestive tracts in the morbidity structure during 2002-2010 period. **Conclusions:** our data support the need of medical examination of first-year students in order to identify the existing chronic pathologies, proper treatment, and monitoring their diseases during the academic years.

Резюме

Целью настоящей работы была сравнительная оценка состояния здоровья студентов первого курса ГУМФ им. Николая Тестемицану поступивших на учебу в 2002-2004 и 2010 годы. **Материалы и методы:** были изучены медицинские справки (форма 086e), выданные семейными врачами, и результаты медицинского осмотра студентов первого курса 2002-2004 и 2010 годов поступления. **Результаты:** проведенный сравнительный анализ заболеваемости студентов выявил, что при поступлении в Университет в 2002-2004 гг. 75,98% студентов были „здоровы” и 24,02% „больны” а в 2010 году – 66,67% „здоровы” и 33,33% „больны”. В структуре заболеваемости за период 2002-2010 годов произошло значительное увеличение доли глазной патологии, патологии мочеполового и пищеварительного трактов. **Выводы:** необходимо проведение медицинского осмотра студентов первого курса, для выявления существующих хронических заболеваний, своевременного их лечения и мониторинга динамики состояния здоровья студентов во время учебы.

DINAMICA CAPACITĂȚII DE MUNCĂ LA ELEVI ÎN PROCESUL DE LUCRU LA COMPUTER

Cătălina Croitoru, asistent universitar,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Accesul universal la informație [2] este unul dintre obiectivele majore ale societății și poate fi mai ușor realizat prin intermediul computerelor.

Mulți profesori sunt de părerea că e bine să se folosească computerele în instituțiile de învățământ preuniversitar. Unii privesc la aceasta din punct de vedere filosofic, iar alții – pur practic. Însă toți sunt de acord că este necesară o anumită adaptare a instituțiilor de învățământ preuniversitar la secolul computerelor [4, 9, 12, 13].

Tehnologiile informaționale și comunicaționale reprezintă o manifestare evidentă a revoluției informaționale. Prin urmare, devine clar interesul deosebit

al profesorilor față de alfabetizarea computerizată și care caută modalități de adaptare a ÎP la lumea modernă. Un număr tot mai mare de părinți, profesori și elevi ajung la concluzia că, obținând cunoștințe despre computer și dobândind aptitudini practice, copiii vor fi mai bine pregătiți pentru viață și bunăstare, într-o lume în schimbare. Unii oameni sunt convinși că computerul oferă noi posibilități pentru dezvoltarea creativă a copiilor și profesorilor, permite de a scăpa de cursul tradițional plictisitor de instruire și de a dezvolta noi idei și mijloace de exprimare, face posibilă rezolvarea problemelor mult mai interesante și mai complexe [1, 4, 5].

Unii pedagogi pun sub semnul întrebării realitatea realizării scopului alfabetizării computerizate. O parte dintre ei consideră că computerele nu sunt altceva decât încă un mijloc de a sustrage atenția copiilor [6, 12]. Alții insistă asupra faptului că este imposibil de a pregăti profesori pentru utilizarea computerului la lecții și instruirea competentă a elevilor pentru redarea abilităților de lucru la computer, fără o pregătire profesională serioasă în domeniul tehnicii computerizate [4, 5, 7]. O altă categorie își exprimă îngrijorarea că utilizarea permanentă a calculatoarelor în ÎP va duce la o situație în care întreaga generație nu va putea aduna sau scădea numere, dacă în apropiere nu va fi un computer. Unul dintre argumentele împotriva includerii computerelor în procesul de instruire este evoluția rapidă a tehnologiilor informaționale în timp ce programul continuu actualizat cronic va rămâne în urmă [8, 12].

Metode și materiale

Obiect de studiu au servit elevii claselor a 7-a. Cercetările au fost realizate în trei loturi: *lotul experimental*, care a inclus elevi cercetați în cadrul disciplinei Informatica, *lotul de control 1* – la obiectele cu grad de complexitate înalt, 10-11 puncte (limbi moderne, matematică) și *lotul de control 2* – la obiectele cu grad de complexitate jos, 2-4 puncte (educația tehnologică și muzicală). Clasificarea lecțiilor s-a efectuat în conformitate cu scara de apreciere a gradului de complexitate a obiectelor [10].

Modificările capacității muncii intelectuale în procesul de studii cu utilizarea computerului au fost studiate în baza tabelelor de corectură (Anfimov) și analizate prin prisma: 1) vitezei de lucru (*numărul total de semne*); 2) preciziei (calității) lucrului (*numărul de greșeli, calculat la 200 semne*); 3) nivelului atenției (%); 4) lăbilității proceselor nervoase (*coeficientul K*).

Cercetările au fost efectuate la începutul și la sfârșitul lecțiilor I, a III-a și a VI-a, în zilele de luni, miercuri și vineri, în trimestrele I-IV de studii. Au fost prelucrate 4320 de tabele de corectură.

Rezultate și discuții

Capacitatea muncii intelectuale depinde de gradul de încordare a funcționării sistemelor senzoriale, care recepționează informația; de starea memoriei, gândirii; de gradul de exprimare a emoțiilor. Indicii capacității muncii intelectuale servesc drept caracteristică integrală a stării funcționale a organismului de care, la rândul său, depinde capacitatea de muncă [11, 13].

În rezultatul cercetărilor am stabilit că la sfârșitul lecției de informatică **viteza de lucru** a variat în limitele de la $456 \pm 9,1$ până la $1110 \pm 15,6$ semne; în cadrul obiectelor grele – $367 \pm 15,2$ – $821 \pm 14,5$ semne și în cadrul lecțiilor ușoare – $489 \pm 14,2$ – $188 \pm 12,8$ semne. Însă această analiză nu este suficient de obiectivă, deoarece la începutul fiecărei lecții valorile nu sunt sută la sută identice la toate loturile cercetate, astfel am recurs la analiza diferenței dintre începutul și sfârșitul lecției.

La elevii din LE, în **dinamica zilei**, viteza de lucru scade către finele lecției cu 1,1-18,6% la prima lecție și cu 4,4-25,8% la lecția a VI-a. Cea mai mare capacitate a muncii intelectuale s-a înregistrat la lecția a III-a. În **dinamica săptămânii**, luni viteza de lucru scade către finele lecției cu 2,1-12,4%, vineri scăderea constituie 2,9-25,8%, cea mai mică scădere a vitezei de lucru (deci cea mai mare capacitate de muncă) s-a înregistrat la mijlocul săptămânii. Analizând **dinamica anului**, a fost stabilit că cea mai mare scădere a vitezei de lucru este în trimestrul II. Capacitatea maximă de muncă s-a înregistrat în trimestrul III. Analiza comparativă a vitezei de lucru între băieți și fete este în favoarea fetelor în toate loturile cercetate, statistic veridică ($0,001 > p < 0,05$).

În rezultatul analizei de corelație am stabilit că, odată cu creșterea duratei de bază a activităților pe parcursul lecției cu 1 min., numărul parcurs de semne scade cu 0,7 semne, corelația fiind puternică ($r = -0,93$) și gradul de determinare înalt ($r^2 = 87,4$), statistic semnificativ ($p < 0,01$). Corelație inversă a fost stabilită și cu temperatura aerului: odată cu creșterea temperaturii aerului cu 1°C în încăperea elevii parcurg cu 44,8 semne mai puțin, corelația fiind medie ($r = -0,40$, $p < 0,05$), la un grad de determinare jos ($r^2 = 15,8$, $p < 0,05$). Numărul de semne corelează direct mediu ($r = -0,34$, $p < 0,05$), la un grad de determinare jos ($r^2 = 11,9$, $p < 0,05$) cu umiditatea relativă a aerului – la scăderea umidității relative cu 1% numărul de semne scade cu 9,8 semne. Viteza de mișcare a aerului, concentrația bioxidului de carbon și nivelul zgomotului au înregistrat influență statistic ne semnificativă asupra numărului de semne parcurs.

Calitatea lucrului efectuat a fost specificată prin stabilirea numărului de greșeli, calculat la 200 de semne (standardizat). Cele mai puține greșeli au fost

comise de către elevi la lecția a III-a, iar cele mai multe – la lecția a VI-a. La sfârșitul lecției a III-a numărul de greșeli standardizate a variat între 1,2 și 5,1, cu o medie de 2,8 greșeli la elevii din LE; între 1,3 și 5,2 greșeli la elevii din LC 1 cu o valoare medie identică cu a elevilor din LE; între 1,1 și 4,1 greșeli calculate la 200 de semne, cu o medie de 2,4 greșeli la elevii din LC 2. La ultima lecție elevii din LE au comis greșeli în limitele 1,6-10,6, cu media de 4,4 greșeli, elevii din LC 1 au comis mai multe greșeli (1,8-11,5 greșeli, cu media de 4,9), iar elevii din LC 2 – mai puține (1,6-9,6 greșeli, cu media de 3,7). În *dinamica săptămânii* elevii comit cele mai puține greșeli miercuri și cele mai multe – vineri. Miercuri elevii din LE au comis 2,3 greșeli standardizate la rezolvarea tabelor de corectură, cu variații între 1,2 și 3,7 greșeli calculate la 200 de semne; elevii din LC 1 au comis mai multe greșeli (1,3-4,0, cu media de 2,5 greșeli), iar la elevii din LC 2 s-a înregistrat cel mai mic număr de greșeli (1,1-2,9, cu media de 2,1 greșeli). În *dinamica anului* cea mai înaltă precizie a lucrului (respectiv – cele mai puține greșeli) s-a înregistrat pentru toate loturile în trimestrul III. Calitatea lucrului la băieți și la fete este practic la același nivel ($p < 0,001$).

Calitatea lucrului este în legătură corelativă directă puternică cu durata de bază a activităților pe parcursul lecției ($r = 0,91$, $r^2 = 82,9$, $p < 0,001$) și cu nivelul zgomotului ($r = 0,72$, $r^2 = 51,5$, $p < 0,05$) și în legătură corelativă medie cu temperatura aerului ($r = 0,67$, $r^2 = 44,4$, $p < 0,01$). La creșterea duratei de bată a activităților cu 1 min., crește numărul de greșeli cu 0,01 greșeli standardizate, la sporirea nivelului zgomotului cu 1 dBA numărul de greșeli crește cu 0,5 greșeli standardizate, temperaturii aerului cu 1°C – numărul de greșeli se majorează cu 1,1 greșeli standardizate. Calitatea lucrului este în corelare inversă medie cu umiditatea relativă a aerului ($r = -0,44$, $p < 0,01$) – la scăderea umidității cu 1% numărul de greșeli crește cu 0,2 greșeli standardizate, însă este slab influențată ($r^2 = 19,7$, $p < 0,01$).

Nivelului atenției elevilor scade pe parcursul lecțiilor diferit, atât în dinamică, cât și între loturile studiate. Din totalul investigațiilor pe trimestrul I, în LE nivelul atenției a scăzut *maxim* vineri la lecția a III-a – la fete (cu 14,3%, $p < 0,05$), în LC 1 – la băieți, vineri la prima lecție (11,6%, $p < 0,001$), iar în LC 2 – la fete și băieți vineri, la lecția a III-a (8,4%, $p < 0,001$) și *minim* – cu 6,1%, la fete, miercuri, la lecția a III-a ($p < 0,001$), în LC 1 – cu 9,2%, la fete, miercuri, la prima lecție ($p < 0,001$) și în LC 2 – cu 5,0%, la fete, luni, la lecția a III-a ($p < 0,001$).

În trimestrul II de studiu scăderea *maximă* a nivelului atenției între începutul și sfârșitul lecției s-a înregistrat pentru toate loturile – vineri, la lecția a VI-a

($p < 0,001$). Scăderea *minimă* – luni, la lecția a III-a ($p < 0,001$) în LE și LC 1, iar în LC 2 – miercuri, la lecția a III-a ($p < 0,001$). Comparând loturile cercetate, observăm că pe parcursul trimestrului I și II cea mai mare scădere a nivelului atenției este la elevii din LE, iar cea mai mică – la cei din LC 2 ($p < 0,001$). Astfel, se poate presupune obosirea predominantă a elevilor care lucrează la computer.

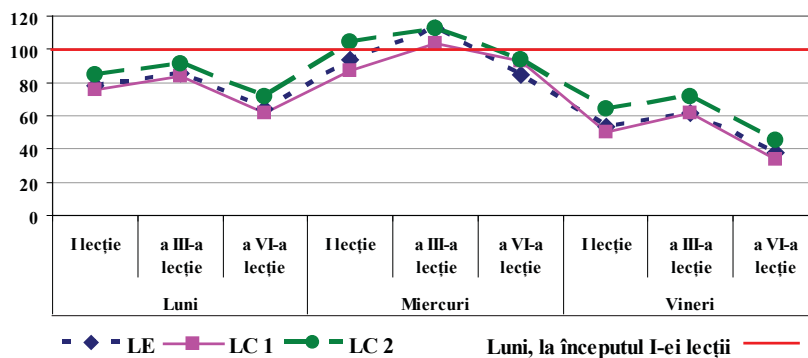
Nivelul atenției, în trimestrul III, a scăzut *maxim* pe parcursul lecției – luni, la lecția a VI-a ($p < 0,001$) în LE, în LC 1 – vineri, la I-a și a VI-a lecție ($p < 0,001$), în LC 2 – vineri, la lecția a VI-a ($p < 0,001$). Scăderea *minimă* a fost înregistrată în toate trei loturi miercuri, la lecția a III-a ($p < 0,001$). În acest trimestru, atenția scade mai pronunțat la elevii din LC 1 și mai puțin la cei din LC 2, ceea ce indică că la mijlocul anului elevii din LE au înregistrat o anumită adaptare față de sarcinile înaintate.

În trimestrul IV, scăderea *maximă* a atenției pe parcursul unei lecții, în LE și LC 1, s-a stabilit vineri, la I-a lecție ($p < 0,01$), în LC 2 – vineri, la lecția a VI-a ($p < 0,001$), iar scăderea *minimă* a fost în LE – luni, la lecția a III-a ($p < 0,001$), în LC 1 și LC 2 – miercuri, la lecția a III-a ($p < 0,001$). La fete se înregistrează un nivel mai înalt al atenției decât la băieți ($p < 0,001$).

Pentru o expunere mai clară a modificărilor, am efectuat o apreciere relativă a atenției la sfârșitul fiecărei lecții, în comparație cu începutul primei lecții de luni (considerat ca 100%), separat pentru fiecare lot cercetat, în baza datelor anuale. Această analiză demonstrează că nivelul atenției respectă curba capacității neurocorticale de lucru, specifică elevilor în dinamica zilei și săptămânii (expusă în cercetările savanților [3, 10]). Prin comparația loturilor se observă că în majoritatea pozițiilor nivelul atenției elevilor din LE este mai aproape de cel înregistrat la elevii din LC 1, fapt ce confirmă o complexitate sporită a disciplinei Informatica (*vezi figura*).

Nivelul atenției elevilor este în legătură directă de corelare cu umiditatea relativă a aerului și indirectă – cu durata activităților de bază, temperatura aerului, concentrația bioxidului de carbon și nivelul zgomotului. Legătura corelativă cu durata activităților de bază și temperatura aerului este puternică (respectiv $r = 0,98$, $r = -0,89$, $p < 0,001$), cu un grad major de determinare (respectiv $r^2 = 96,6$, $r^2 = 79,7$, $p < 0,001$). Influența umidității relative joase, a concentrației bioxidului de carbon și nivelului zgomotului asupra nivelului atenției este medie (respectiv $r = 0,40$, $r^2 = 16,2$, $p < 0,05$; $r = 0,54$, $r^2 = 21,1$, $p < 0,01$; $r = -0,67$, $r^2 = 44,8$, $p < 0,05$).

Coeficientul de regresie indică scăderea atenției cu 30,3% la creșterea concentrației bioxidului de carbon cu 1%, scăderea atenției cu 9,1% la creșterea temperaturii aerului cu 1°C , scăderea atenției cu 2,6%



Nivelul atenției elevilor la sfârșitul lecțiilor în dinamică față de nivelul atenției la începutul primei lecții de luni.

Labilitatea proceselor nervoase (coeficientul K)

Parametrii		Trimestrul I			Trimestrul II			Trimestrul III			Trimestrul IV		
		LE	LC 1	LC 2	LE	LC 1	LC 2	LE	LC 1	LC 2	LE	LC 1	LC 2
Luni	I-a lecție	1,9	1,8	2,0	1,9	1,6	2,0	1,9	1,9	2,0	1,8	1,8	2,0
	a III-a lecție	2,0	1,9	2,0	2,1	1,8	2,0	2,0	1,9	2,0	1,8	1,9	2,0
	a VI-a lecție	1,9	1,8	1,8	1,8	1,7	2,0	1,8	1,7	2,0	1,9	1,8	1,9
Miercuri	I-a lecție	1,8	1,9	1,9	2,0	1,8	2,0	2,0	1,9	2,0	1,9	1,9	2,0
	a III-a lecție	2,0	1,9	2,1	2,1	2,0	2,0	2,0	1,9	2,0	2,0	1,9	2,0
	a VI-a lecție	1,9	1,8	1,8	2,1	1,8	1,8	2,0	1,9	2,0	1,9	1,8	1,7
Vineri	I-a lecție	1,9	1,7	2,0	1,8	1,7	2,0	1,9	1,7	2,0	1,8	1,8	2,0
	a III-a lecție	2,0	1,9	2,0	1,9	1,9	2,0	1,9	1,8	2,0	1,9	1,8	2,0
	a VI-a lecție	1,7	1,8	1,7	1,8	1,7	1,6	1,7	1,8	2,0	1,7	1,8	1,7

Labilitatea proceselor nervoase				
Temperatura aerului	-0,24	5,60	>0,05	LPN=-2,34815-0,0239861*temp
Umiditatea relativă a aerului	0,12	1,50	>0,05	LPN=1,7121+0,00311148*umid
Viteza de mișcare a aerului	0,09	0,88	>0,05	LPN=1,77724+1,01626*vma
CO ₂	-0,23	5,17	>0,05	LPN=-1,94006-0,435129*CO ₂
Zgomot	-0,38	14,54	>0,05	LPN=18,5409+0,675721*zg
Durata de bază a activităților	-0,72	51,50	<0,05	LPN=-0,871294-0,000552609*Db

Notă: căsuțele colorate indică pozițiile când labilitatea proceselor nervoase a fost bună.

la creșterea nivelului zgomotului cu 1dB și scăderea atenției cu 1,1% odată cu reducerea umidității aerului cu 1%.

Cea mai bună labilitate a proceselor nervoase (coeficientul K), respectiv și cea mai înaltă capacitate a muncii intelectuale au fost înregistrate la elevii din LC 2; cea mai joasă – la cei din LC 1. La elevii din LE procesele nervoase în trimestrul I au fost mai labile la mijlocul fiecărei zile de studii (lecția a III-a); în trimestrele II și III labilitatea proceselor nervoase a fost bună la mijlocul zilei de luni și la toate cele trei lecții cercetate miercuri, în trimestrul IV – doar miercuri, la lecția a III-a (vezi tabelul).

Labilitatea proceselor nervoase, statistic semnificativă, corelează doar cu durata de bază a activităților ($r=-0,72$, $r^2=51,58$, $p<0,05$).

Concluzii

Studierea indicilor capacității de muncă ne-a per-

mis să deducem că capacitatea muncii intelectuale la elevii care utilizează computerul urmează modificările curbei clasice a capacității neurocorticale de lucru. Lucrul la computer, după complexitatea sa, se apropie de activitatea elevilor în cadrul disciplinelor cu grad înalt de complexitate. Indicii capacității muncii intelectuale sunt influențați și determinați puternic de durata de bază a activităților.

Este recomandată plasarea disciplinelor cu utilizarea computerelor la mijlocul zilei și săptămânii în orarul de studii și reglementarea duratei de activitate la computer în conformitate cu normativele în vigoare, în funcție de vârsta elevului.

Bibliografie

- McLaurin A., *Changing University Teaching. Reflections on Creating Educational Technologies*. Quality Assurance in Education, 8 (3): 152-155.
- Turkle S., *Life on the screen: Identity in the age of the Internet*. Simon&Schuster, 1999: 34-37.

3. Vlădescu C., ș. a., *Sănătate publică și management sanitar*. București: Cartea universitară, 2004, 469 p.
4. Баркова Е. С., *Компьютер в школе? Не стоит торопиться*. Наука и образование, 2002; 2: 51-53.
5. Васильев С. В., *К проблеме безопасного использования персонального компьютера в школе*. Вестн. челяб. гос. пед. ун-та, 2003; 5:139-146.
6. Гагиева З. А., Бициева И. Б., Тибилев Б. Ю., *Некоторые критерии оценки умственной работоспособности школьников 12-13 лет*. Фундаментальные исследования. Москва, 2008; 2:64-67.
7. Колмыкова Т. Д., *Педагогические условия компьютеризации учебно-воспитательного процесса в адаптивной школе*. Дисерт. канд. педагог. наук. Калининград, 2000, 197 с.
8. Краснянская Т. М., *Формирование психологической готовности учащихся к продуктивному использованию компьютера*. Диссер. канд. психолог. наук. Ставрополь, 1998, 161 с.
9. Лаврик Н. С., Палеха О. Н., Чмиль А. А., *Влияние увеличения времени работы за монитором компьютера на некоторые показатели функционального состояния глаза*. Вестн. офтальмологии, 2004, 6:28-30.
10. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н., *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. Экспериментальные исследования. Киев: «МОРИОН», 2001, 408 с.
11. Самаль И. Н., *Анатомия, физиология и патология органа зрения*. Учебное пособие. Псков: ПГПУ, 2004, 166 р.
12. Степанова М. А., *Как обеспечить безопасное общение с компьютером*. Нар. образование, 2003; 2:145-151.
13. Фатхутдинова Л. М., *Влияние работы с видеодисплейными терминалами на состояние нервной системы*. Медицина труда и пром. экология, 2003; 12:16-21.

Rezumat

Indicii capacității muncii intelectuale servesc drept caracteristică integrală a stării funcționale a organismului. Capacitatea muncii intelectuale a fost determinată la elevii din clasa a 7-a, analizând 4320 de tabele de corectură (Anfimov). Analiza indicilor capacității muncii intelectuale a elevilor pe parcursul lecției cu utilizarea computerului indică creșterea capacității de muncă către mijlocul și scăderea către sfârșitul zilei, săptămânii și anului. Capacitatea de muncă înaltă se manifestă prin viteza crescută de lucru și, concomitent, creșterea calității lucrului, nivel înalt al atenției și labilității proceselor nervoase. Comparând loturile cercetate, a fost stabilit că elevii care utilizează computerul prezintă capacitate de muncă aproximativ echivalentă cu cea a elevilor de la disciplinele grele.

Summary

Intellectual work capacity indicators directly serve as an integral characteristic of the functional state of the organism. Potential of intellectual work capacity was determined at children of 7th class from, analyzing the 4320 correction tables. Analysis of the index of intellectual work

capacity during the work on the computer indicates an increase of work capacity in the middle and falling to the end of the day, week and year. High work capacity is manifested by increased operating speed in the same time with increasing of the quality of work, a high level of attention and mobility of nervous processes. Comparing the results of the studied groups was found that work capacity of children who use computers are roughly equivalent to the work capacity of children who study difficult subjects.

Резюме

Показатели интеллектуальной работоспособности служат неотъемлемой характеристикой функционального состояния организма. Интеллектуальная работоспособность определялась у учащихся 7-х классов при анализе 4320 корректурных таблиц (Анфимов). Анализ показателей интеллектуальной работоспособности учащихся во время уроков с использованием компьютера указывает на повышение работоспособности к середине дня, недели и года и снижение к концу временного периода. Высокая работоспособность проявляется в повышенной скорости работы при одновременном повышении качества работы, уровня внимания и лабильности нервных процессов. При сравнении изучаемых групп было установлено, что у учащихся, работающих на компьютере, работоспособность примерно эквивалентна той, что наблюдается у учащихся на трудных предметах.

APORTUL PROTEINELOR ÎN ALIMENTAȚIA ELEVILOR DIN INSTITUȚIILE PREUNIVERSITARE CU PROFIL SPORTIV

Grigore Friptuleac, dr. hab. în medicină,
prof. univ.,
Vladislav Rubanovici, asistent univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Dintre nutrimentele principale ale rației alimentare, un rol important pentru sănătate le aparține proteinelor, care reprezintă substanțe-cheie ale succesului sportiv în toate domeniile [3, 4, 6, 7].

Proteinele alimentare sunt principalele elemente din care se sintetizează proteinele tisulare și care furnizează organismului aminoacizi esențiali și neesențiali necesari [3, 4, 12].

Cantitatea de proteine necesară pentru un kg masă corporală variază de la 0,8 g/zi pentru modul de viață sedentar la 1,2–1,4 g/zi în eforturile fizice de rezistență și 1,7–1,8 g/zi în eforturile de forță [1, 5, 6, 7, 10].

La etapa actuală sunt necesare noi investigații pentru precizarea orientărilor legate de cantitatea

optimă, tipul și administrarea la timp a acestor nutrimente, pentru confirmarea strategiilor de alimentare care ar duce la favorizarea obiectivelor antrenamentului [2, 3].

Scopul studiului constă în evaluarea igienică a cantității de proteine ingerate de elevii sportivi în diferite anotimpuri și în elaborarea unor măsuri de prevenție.

Materiale și metode

Drept obiect de studiu au servit elevii sportivi ce practică un anumit gen de sport (atletism, lupta liberă, lupta greco-romană, judo, haltere, caiac-canoe, natație) pe o durată de peste 2 ani. Elevii sportivi au completat agenda alimentară cu specificarea alimentelor utilizate timp de o săptămână în perioadele anului incluse în studiu (iarnă–primăvară și vară–toamnă). Ulterior, prin metoda statistică, utilizând tabelele „Compoziția chimică și valoarea energetică a produselor alimentare”, s-a calculat conținutul proteinelor ingerate de elevii sportivi cu rația alimentară. Din lipsa normativelor naționale care ar reglementa necesarul în substanțe nutritive pentru sportivi, noi am apelat la normativele rusești „Нормы обеспечения минимальным суточным рационом питания учащихся училищ олимпийского резерва” aprobate de Agenția de educație fizică și sport a FR la 05.03.2004, r. № 194. Au fost anchetați în total 212 de elevi sportivi în perioada de iarnă–primăvară și 214 – în perioada de vară–toamnă, dintre ei 47 au fost fete în ambele sezoane [8, 9, 11, 12].

Rezultate și discuții

A fost investigată cantitatea de proteine ingerate zilnic de către elevii sportivi în trei aspecte: proteine

totale, proteine de origine animală și vegetală. În special, conform datelor prezentate în *tabelul 1*, se poate observa deficitul proteinelor totale în alimentația elevilor sportivi luați în studiu. Acest deficit variază în funcție de genul de sport practicat și de perioada luată în studiu.

Carența cea mai mică se constată la elevele sportive ce practică atletica ușoară, constituind 7,6 g/zi, și la înotători – 9,8 g/zi în perioada de vară–toamnă. Cel mai înalt deficit se înregistrează la elevii sportivi ce practică caiac-canoe, constituind 65,4 g/zi; la elevele ce practică caiac-canoe – 63,2; la înotători – 55,2; la judocane – 48,2; la luptătorii de luptă liberă – 42,3 g/zi în perioada de iarnă–primăvară. În perioada de vară–toamnă acest indice este în deficit de 48,6 g/zi la elevele sportive care practică caiac-canoe; 37,7 g/zi – la judocani; 37,5 g/zi – la luptătorii de luptă greco-romană și 34,1 g/zi – la luptătoarele de luptă liberă.

Ponderea acoperirii necesarului în proteine totale față de normă (*figura 1*), în perioada de iarnă–primăvară, la elevii sportivi ce practică caiac-canoe a constituit 64,2%; la înotători – 69, 8%; luptătorii de luptă liberă – 74,4%; halterofili – 74,8%; judocani – 75,1%; luptătorii de luptă greco-romană – 78,9%. Această pondere a acoperirii necesarului în proteine totale în perioada de vară–toamnă este într-o măsură mai bună și variază, constituind 77,1% la judocani; 77,3% la luptătorii de luptă greco-romană; 81,4% la luptătorii de luptă liberă; 85,7 la caiac-canoe; 87,1% la atleți.

Acoperirea necesarului de proteine totale pentru elevele sportive este reprezentată în felul următor (*figura 2*): în perioada de iarnă–primăvară, 62,3% la – elevele sportivele ce practică caiac-canoe; 67,9 %

Tabelul 1

Cantitatea reală de proteine totale în rația alimentară a elevilor sportivi (g/zi)

Nr. ord.	Sportul practicat	Sex.	Norma	Media recomandată	Cantitatea reală		Diferența pentru iarnă-primăvara		Diferența pentru vară-toamna	
					perioada iarnă-primăvară	perioada vară-toamnă	carență	surplus	carență	surplus
1.	Atletism	F	100-135	117,5	100,5±3,7	109,9±2,6	17,0	-	7,6	-
		M	120-155	137,5	120,9±2,7	119,8±1,8	16,6	-	17,7	-
2.	Lupta liberă	F	140-160	150	123,2±3,8	115,9±2,7	26,8	-	34,1	-
		M	155-175	165	122,7±2,6	134,3±5,4	42,3	-	30,7	-
3.	Lupta greco-romană	M	155-175	165	130,2±3,9	127,5±2,1	34,8	-	37,5	-
4.	Judo	F	140-160	150	101,8±3,6	119,6±7,9	48,2	-	30,4	-
		M	155-175	165	123,8±2,5	127,3±2,3	41,2	-	37,7	-
5.	Haltere	M	155-175	165	123,4±2,6	149,1±6,8	41,6	-	15,9	-
6.	Caiac-canoe	F	160-175	167,5	104,3±1,8	118,9±4,9	63,2	-	48,6	-
		M	175-190	182,5	117,1±3,8	156,5±7,8	65,4	-	26,0	-
7.	Natația	M	175-190	182,5	127,3±3,2	172,7±9,1	55,2	-	9,8	-

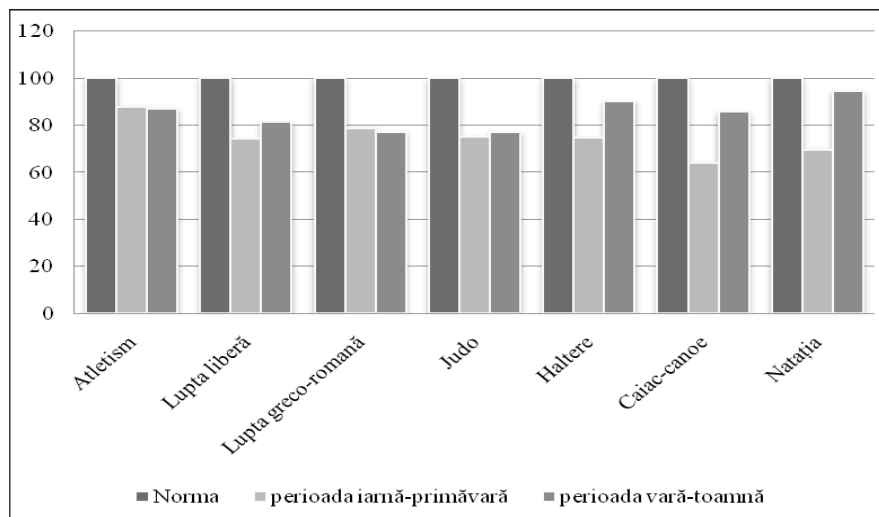


Figura 1. Ponderea acoperirii necesarului de proteine totale în rația alimentară a elevilor sportivi (%).

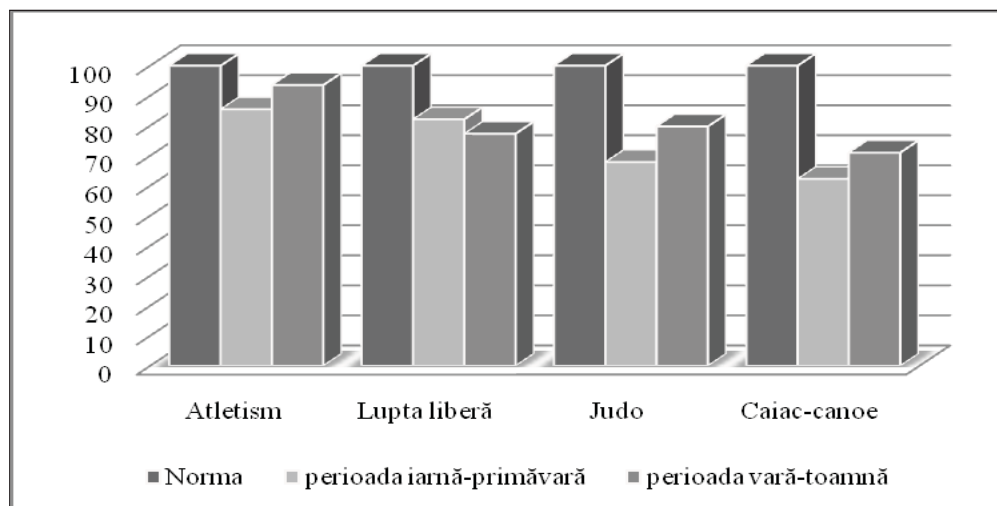


Figura 2. Ponderea acoperirii necesarului de proteine totale în rația alimentară a elevilor sportive (%).

la judocane; în perioada de vară-toamnă, 71,0% la elevele sportive ce practică caiac-canoe și 77,3% la cele care practică lupta liberă.

Datele cercetărilor noastre demonstrează unele aspecte extrem de importante, în special că toți elevii sportivi incluși în studiu au o carență substanțială de proteine de origine animalieră (tabelul 2), care variază de la 25,2 până la 50,9 g/zi în perioada de iarnă-primăvară și de la 21,6 până la 49,2 g/zi în perioada de vară-toamnă. Observăm că și carența proteinelor de origine animalieră este asemănătoare pentru ambele perioade și variază în funcție de genul de sport practicat.

Cel mai înalt deficit de proteine de origine animalieră în perioada de iarnă-primăvară printre elevii sportivi se constată la cei care practică caiac-canoe constituind 51,0 g/zi, fiind urmați de cei ce practică lupta liberă – 45,1 g/zi; natația – 45,0 g/zi; lupta greco-romană – 44,9 g/zi; judo – 43,1 g/zi; haltere – 42,1 g/zi; cei care practică atletismul – 28,0 g/zi. La elevele sportive, în perioada de iarnă-primăvară,

carența de proteine de origine animalieră a constituit 47,5 g/zi la cele care practică caiac-canoe; 37,9 g/zi la cele ce practică judo; 37,1 g/zi – lupta liberă și 25,2 g/zi – atletica ușoară.

În perioada de vară-toamnă, deficitul proteinelor de origine animalieră în rația alimentară a elevilor sportivi a constituit 35,6 g/zi la cei care practică lupta liberă; 35,1 g/zi la judocani; 34,0 la luptătorii de luptă greco-romană; 33,3 la halterofili; 32,4 g la cei ce practică caiac-canoe; 26,7 g la atleți și 25,6 g la înotători, iar la elevele sportive deficitul a constituit 49,2 g/zi la cele care practică caiac-canoe; 34,4 g/zi la judocane; 28,3 g/zi la cele ce practică lupta liberă și 21,6 g/zi la atlete.

Conform recomandărilor igienice, aportul proteinelor de origine animalieră în rația zilnică a unui elev trebuie să constituie 55% din cantitatea totală de proteine ingerate zilnic.

Din cele prezentate în figura 3, observăm că toți elevii sportivi au un deficit de proteine de origine

Tabelul 2

Cantitatea reală de proteine animale în rația alimentară zilnică a elevilor sportivi (g/zi)

Nr. ord.	Sportul practicat	Sex.	Norma	Media recomandată	Cantitatea reală		Diferența pentru iarnă–primăvară		Diferența pentru vară–toamnă	
					Perioada iarnă–primăvară	Perioada vară–toamnă	Carență	Surplus	Carență	Surplus
1.	Atletism	F	60-80	70	44,8±1,0	48,4±2,3	25,2	-	21,6	-
		M	70-85	77,5	49,5±1,7	50,8±1,7	28,0	-	26,7	-
2.	Lupta liberă	F	80-90	85	47,9±1,6	56,7±2,6	37,1	-	28,3	-
		M	90-100	95	49,9±1,9	59,4±1,9	45,1	-	35,6	-
3.	Lupta greco-romană	M	90-100	95	50,1±1,4	61,0±1,5	44,9	-	34	-
4.	Judo	F	80-90	85	47,1±0,8	50,6±1,7	37,9	-	34,4	-
		M	90-100	95	51,9±1,4	59,9±1,7	43,1	-	35,1	-
5.	Haltere	M	90-100	95	52,9±1,3	61,7±1,8	42,1	-	33,3	-
6.	Caiac-canoe	F	90-100	95	47,5±1,2	45,8±1,8	47,5	-	49,2	-
		M	95-100	97,5	46,5±1,9	65,1±1,7	51,0	-	32,4	-
7.	Natația	M	95-100	97,5	52,5±1,5	71,9±2,4	45,0	-	25,6	-

animalieră atât în perioada de iarnă–primăvară, cât și în cea de vară–toamnă. Ponderea cea mai mică de acoperire se înregistrează la elevii sportivi care practică caiac-canoe în ambele perioade. O pondere mai redusă de acoperire a necesarului în perioada de iarnă–primăvară se atestă la elevii sportivi care practică atletica ușoară, iar în perioada de vară–toamnă la elevii sportivi ce se ocupă cu natația.

La elevele sportive, necesarul acoperirii în proteine de origine animalieră față de norma de 55% este prezentat în figura 4, unde nivelul acoperirii constituie 28,4% la cele care practică caiac-canoe; 31,4%

– la judocane; 31,9% – luptătoarele de lupta liberă și 38,1% – la atlete în perioada de iarnă–primăvară.

În perioada de vară–toamnă, ponderea acoperirii necesarului în proteine de origine animalieră este asemănătoare cu cea din perioada de iarnă–primăvară, având valorile de 27,4% la elevele sportive ce practică caiac-canoe; 33,7% la judocane; 37,8% la cele ce practică lupta liberă și 41,2% la atlete.

Trebuie de menționat că elevii sportivi au și o carență în proteine de origine vegetală în rația alimentară. Ea constituie, în perioada de iarnă–primăvară, 10,3 g/zi la elevele sportive care practică judo și 15,7 g/zi

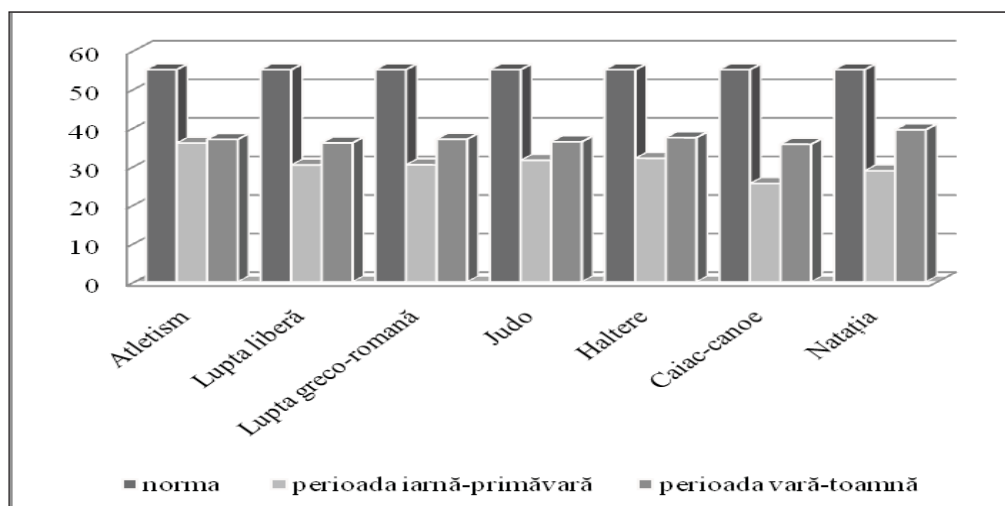


Figura 3. Ponderea acoperirii necesarului în proteine de origine animalieră în rația alimentară a elevilor sportivi (%).

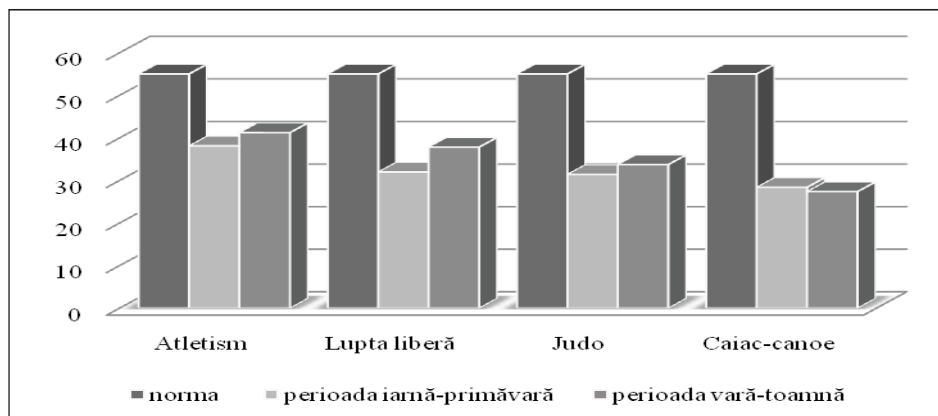


Figura 4. Ponderea acoperirii necesarului în proteine de origine animalieră în rația alimentară a elevilor sportive (%).

la cele ce practică caiac-canoe; 10,2 g/zi la înotători și 14,4 g/zi la cei ce practică caiac-canoe (tabelul 3).

În perioada de vară-toamnă, carența în proteine de origine vegetală este mai mică, constituind 2,6 g/zi la judocani; 3,5 g/zi la luptătorii de lupta greco-romană; 5,7 g/zi la luptătoarele de lupte libere.

Tot din acest tabel se mai observă că în unele cazuri elevii sportivi primesc și un surplus de aceste proteine, care constituie 11,5 g/zi în perioada de iarnă-primăvară și 9,0 g/zi în cea de vară-toamnă la atleți; 10,2 g/zi la elevele sportive ce practică luptă liberă în perioada de iarnă-primăvară; 8,2 g/zi în perioada de iarnă-primăvară și 14,0 g/zi în perioada de vară-toamnă la atlete; 10,1 g/zi la luptătorii de lupta greco-romană în perioada de iarnă-primăvară; 1,8 g/zi la judocani în perioada de iarnă-primăvară și 3,8 g/zi la judocane în perioada de vară-toamnă; 0,50 și 17,4 g/zi

la halterofili în ambele perioade; 0,6 și 6,4 g/zi la cei ce practică caiac-canoe în perioada de vară-toamnă și 15,7 g/zi la înotători în perioada de vară-toamnă.

Referindu-ne la ponderea acoperirii în proteine de origine vegetală față de normă (figura 5), observăm un deficit în acoperire de 16,9% la cei care practică caiac-canoe și 11,9% la cei ce practică natația, în perioada de iarnă-primăvară, iar în perioada de vară-toamnă – 5,0% la luptătorii care practică lupta greco-romană și 3,7% la judocani.

Concomitent se mai observă că unii elevi sportivi primesc un surplus de proteine de origine vegetală în perioada de iarnă-primăvară – de 14,5% de către luptătorii de lupta greco-romană și 19,2% de sportivii ce practică atletica ușoară. În perioada de vară-toamnă acest surplus în proteine de origine vegetală variază față de normă și constituie 6,9% la sportivii care prac-

Tabelul 3

Cantitatea reală de proteine vegetale în rația alimentară zilnică a elevilor sportivi (g/zi)

Nr. ord.	Sportul practicat	Sex.	Norma	Media recomandată	Cantitatea reală		Diferența pentru iarnă-primăvară		Diferența pentru vară-toamnă	
					perioada iarnă-primăvară	perioada vară-toamnă	carență	surplus	carență	surplus
1.	Atletism	F	40-55	47,5	55,7±3,1	61,5±1,8	-	8,2	-	14
		M	50-70	60	71,5±1,8	69,0±1,2	-	11,5	-	9,0
2.	Lupta liberă	F	60-70	65	75,2±3,5	59,3±1,4	-	10,2	5,7	-
		M	65-75	70	72,7±1,9	74,9±4,8	-	2,7	-	4,9
3.	Lupta greco-romană	M	65-75	70	80,1±3,9	66,5±1,1	-	10,1	3,5	-
4.	Judo	F	60-70	65	54,7±3,8	68,8±7,9	10,3	-	-	3,8
		M	65-75	70	71,8±1,9	67,4±1,5	-	1,8	2,6	-
5.	Haltere	M	65-75	70	70,5±2,2	87,4±6,6	-	0,5	-	17,4
6.	Caiac-canoe	F	70-75	72,5	56,8±1,3	73,1±3,7	15,7	-	-	0,6
		M	80-90	85	70,6±3,0	91,4±7,8	14,4	-	-	6,4
7.	Natația	M	80-90	85	74,8±2,4	100,7±8,5	10,2	-	-	15,7

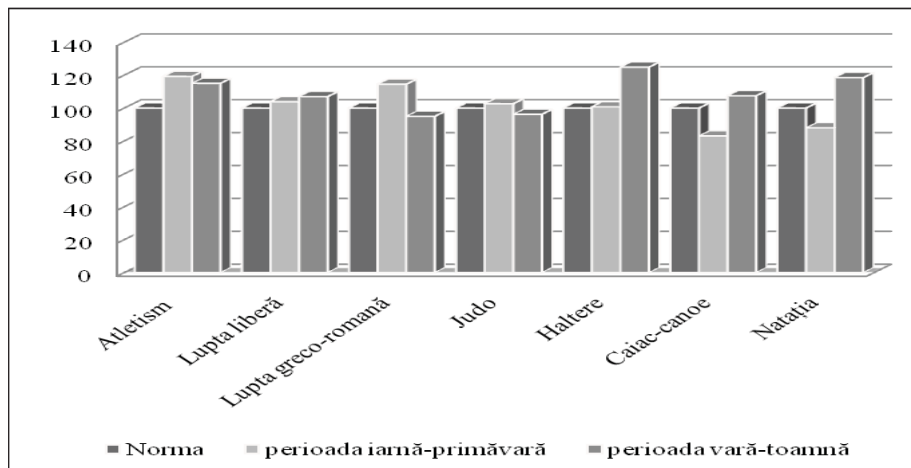


Figura 5. Pondere acoperirii necesarului în proteine de origine vegetală în rația alimentară a elevilor sportivi (%).

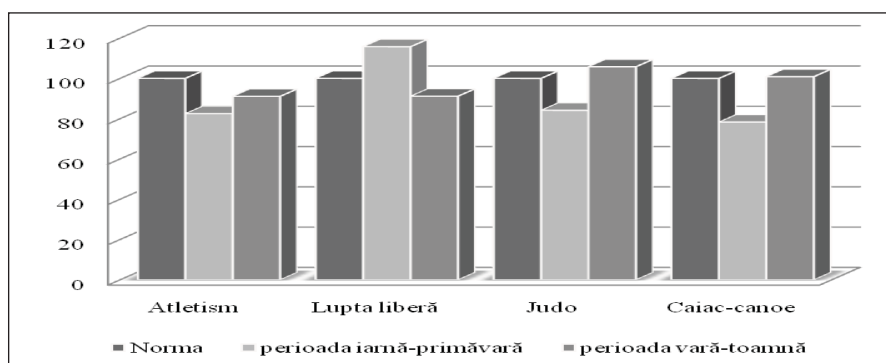


Figura 6. Pondere acoperirii necesarului în proteine de origine vegetală în rația alimentară a elevilor sportive (%).

tică lupta liberă; 7,5% la cei ce practică caiac-canoe; 15,0% – atletica ușoară; 18,5% – natația și 24,9% – atletica grea.

Pondere acoperirii necesarului în proteine de origine vegetală la elevele sportive (figura 6) are un deficit de 21,6% la cele care practică caiac-canoe; 17,5% la sportivele care practică atletica ușoară; 15,8% la judo în perioada de iarnă-primăvară, iar în perioada de vară-toamnă, 8,9% la sportivele ce practică atletica ușoară și 8,8% la cele care practică lupta liberă.

Un surplus de proteine de origine vegetală față de normă s-a constatat la sportivele care practică lupta liberă cu 15,7% în perioada de iarnă-primăvară, iar în perioada de vară-toamnă la sportivele judocane – 5,8%.

Concluzii

1. Aportul proteinelor în rația alimentară a sportivilor se caracterizează printr-un deficit al acestora în ambele perioade.

2. Deficitul proteinelor totale variază în funcție de tipul de sport practicat, perioadă, sex și constituie de la 7,6 la 65,4 g/zi.

3. Pondere acoperirii necesarului în proteine de

origine animalieră constituie de la 28,4 la 35,9% în perioada de iarnă-primăvară până la 36,0–39,4% în perioada de vară-toamnă pentru sportivi, iar pentru sportive acest indice este egal cu 28,4–38,1% în perioada de iarnă-primăvară și 27,4–41,2 % în cea de vară-toamnă.

4. Cantitatea proteinelor de origine vegetală este în carență la sportivii care practică caiac-canoe și natație în perioada de iarnă-primăvară și la luptătorii de lupta greco-romană și judocani în perioada de vară-toamnă; la sportivele care practică atletica ușoară, judo, caiac-canoe – în perioada de iarnă-primăvară și la cele care practică lupta liberă și atletica ușoară – în perioada de vară-toamnă.

5. Sportivii luați în studiu primesc în unele cazuri un surplus de proteine de origine vegetală față de norma recomandată, atât în perioada de iarnă-primăvară, cât și în cea de vară-toamnă.

6. Rezultatele studiului argumentează necesitatea sporirii aportului proteinelor de origine animalieră în rația alimentară a sportivilor, atât în perioada de iarnă-primăvară, cât și în cea de vară-toamnă, pe contul cărnii și produselor din carne, pește, lactatelor și produselor lactate.

Bibliografie

1. Bilborough S. & Mann N., *A review of issues of dietary protein intake in humans*. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 2006; 16: 129-152.
2. Nutriția în Atletism. Ghid Practic. Traducere despre cum să mâncăm și să bem pentru sănătate și performanță în atletism (bazat pe concluziile conferinței internaționale de la Monaco, din aprilie 2007, organizată de IAAF), București, 2007, 43 p.
3. Opopol N., Obreja G., Ciobanu A., *Nutriția în sănătatea publică*. Chișinău, 2006, 180 p.
4. Ostrofeț Gh., *Curs de igienă: Aprecierea cantitativă și calitativă a rației alimentare*. Chișinău, 2007, 228 p.
5. Poortmans J.R. & Dellalieux O., *Do regular high protein diets have potential health risks on kidney functions in athletes?* International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 2000; 10: 39-50.
6. Phillips S.M., Atkinson S.A., Tarnopolsky M.A. & MacDougall J.D., *Gender differences in leucine kinetics and nitrogen balance in endurance athletes*. Journal of Applied Physiology, 1993; 75: 2134-2141.
7. Колеман Элен, *Питание для выносливости*. (Пер. с англ.) Мурманск: Издательство "Тулома", 2005, 192 с.
8. МакКанс Уиддоусон, *Химический состав и энергетическая ценность пищевых продуктов*. Профессия, 2006, 420 с.
9. Нормы обеспечения минимальным суточным рационом питания учащихся училищ олимпийского резерва, утв. Агентством по физической культуре и спорту РФ 05.03.2004 г., № 194.
10. Рогозкин В.А., Пшендин А.И., Шишина Н.Н., *Питание спортсменов*. Москва: Физкультура и спорт, 1989, 158 с.
11. Скурихин И. М., Шатерников В. А., *Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности блюд и кулинарных изделий*. Москва: Легкая и пищевая промышленность, 1984, 328 с.
12. Скурихин И.М., Волгарев М.Н., *Химический состав пищевых продуктов. Кн. 2: Справочные таблицы содержания аминокислот, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и углеводов*. Москва: Агропромиздат, 1987, 360 с.

Rezumat

Studiul a cuprins anchetarea prin îndeplinirea zilnicului alimentar timp de o săptămână a 212 elevi sportivi, în perioada de iarnă–primăvară, și 214 – în perioada de vară–toamnă. Aportul proteinelor în rația alimentară a elevilor sportivi, atât în perioada de iarnă–primăvară, cât și în cea de vară–toamnă, este în carență față de normă pe contul proteinelor de origine animală și, totodată, a fost constatat un surplus pe contul proteinelor de origine vegetală.

Ponderea acoperirii necesarului în proteine totale pentru elevii sportivi în perioada de iarnă–primăvară a consti-

tuit 75 % și 84,8 % pentru cea de vară–toamnă, iar pentru elevele sportive de 74,5 % în perioada de iarnă–primăvară și 80,4 % în cea de vară–toamnă.

Summary

The study has included the results of daily notes for a week of food consume by 212 athletes during winter-spring period and by 214 athletes during summer-autumn period. Protein intake in the diet of athletes during the winter-spring and summer-autumn was insufficient behalf of proteins of animal origin and in the same time it was established a surplus of vegetable proteins.

The share of total protein requirement coverage for students athletes in winter-spring period values from 75% to 84,8 % for the summer-autumn, and for the sport girls 74,5% during the winter-spring and 80.4% in the summer-autumn.

Резюме

Исследование охватило изучение пищевого дневника за неделю у 212 учеников-спортсменов в зимне-весенний и 214 – в летнее-осенний период. Потребление белка учениками-спортсменами, как в зимне-весенний, так и в летнее-осеннем периоде охарактеризовалось недостатком белков животного происхождения и, одновременно, избытком белков растительного происхождения.

Доля покрытия требования общего количества белка для учеников спортсменов в зимне-весенний период составила 75% и 84,8 % в летнее-осенний, а для учениц спортсменов 74,5% в зимне-весенний и 80,4% в летнее-осенний период.

INTERDEPENDENȚA FACTORILOR DE RISC ȘI A INDICILOR SPIROMETRICI ÎN MALADIILE RESPIRATORII CRONICE

Angela Cazacu-Startu, dr. în medicină, asist. univ., *Rodica Selivestru*, dr. în medicină, asist. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Organismul copilului este destul de sensibil la modificarea factorilor microclimaterici, îndeosebi în cazul în care ei suferă de maladii respiratorii cronice, fapt ce argumentează actualitatea cercetărilor științifice în cauză [1].

Din multitudinea de factori ce contribuie la declanșarea și dezvoltarea maladiilor cronice ale sistemului respirator vom evidenția factorii mediului rezidențial și de instruire [1, 8, 9]. Printre ei sunt parametrii microclimaterici nefavorabili, conținutul de dioxid de carbon în aer, igrasia, mucegaiul, alți factori nocivi din locuințe și din încăperile instituțiilor de învățământ. Acești factori relevanți în maladiile respiratorii cronice contribuie la dezvoltarea unui șir de

modificări patologice, însoțite de dereglarea funcției pulmonare respiratorii ce asigură oxigenarea adecvată a sângelui [3].

Conform programului GINA (Global Initiative for Asthma 2004), la toți copiii bolnavi în vârstă de peste 5 ani este necesară monitorizarea funcției pulmonare. Datele obținute permit evaluarea maladei în dinamică, elaborarea unor programe terapeutice adecvate. Aprecierea cea mai complexă și cea mai informativă a dereglării funcției pulmonare este evaluarea spirometrică – înregistrarea volumelor pulmonare și a indicilor permeabilității bronșice [3, 4, 7].

Materiale și metode

Ca obiect de studiu au servit elevii claselor primare din spațiul urban, din 7 licee, cu analiza simptomelor respiratorii cronice și evidențierea interrelațiilor dintre factorii nocivi ai mediului rezidențial și starea de sănătate a elevilor. Investigarea funcției respiratorii s-a efectuat în secția de diagnostic funcțional a IC-ȘDOSMC, cu ajutorul spirometrului „AUTOSPIROMINATO”, Japonia. Au fost analizați următorii parametri: FVC – capacitatea vitală forțată, FEV₁ – fluxul respirator maxim la 1 secundă, PEF – fluxul expirator de vârf, MEF₇₅ – debitul expirator atins când a fost expulzată din plămâni 75% din capacitatea vitală, MEF₅₀ și MEF₂₅ – 50% și 25%, respectiv, din capacitatea vitală. Investigațiile s-au efectuat dimineața, înainte de a începe tratamentul specific.

În majoritatea cazurilor, condițiile rezidențiale se caracterizează prin temperaturi mai scăzute față de normativele igienice în perioada rece a anului, prezența, în multe cazuri, a umidității relative și a concentrației de CO₂ sporite. Concomitent s-a efectuat evaluarea igienică a aspectelor constructive și de exploatare ale locuințelor și sălilor de clasă din licee.

S-au utilizat metode statistice de regresie și de corelație, care au permis elucidarea interrelațiilor dintre factorii mediului de instruire și de habitat și indicii spirometrici.

Rezultate și discuții

În rezultatul cercetărilor, la toți copiii din grupul de studiu a fost înregistrată particularități mult mai nefavorabile ale tuturor indicilor față de copiii din grupul-martor (tabelul 1).

Copiii din grupul de studiu, care sufereau de astm bronșic, au manifestat o micșorare a capacității vitale forțate, care a constituit 81,9±3,0. Volumul expirator mobilizat în I secundă a expirației forțate a constituit la elevii cu astm bronșic 86,7±3,6, fiind cu 0,6% mai mic decât la copiii ce suferă de bronșită cronică și cu 4,8% față de copiii din grupul martor (P < 0,001).

Concomitent s-a înregistrat o valoare mai mare a debitului mediu expirator maxim (FEF₂₅₋₄₅) la copiii care suferă de bronșită cronică față de cei cu astm bronșic. Această diferență este de 2,4%. La copiii grupului-martor este înregistrată o valoare mai mare cu 2,1% (P < 0,001) a acestui indice față de copiii cu bronșită cronică.

La copiii cu astm bronșic se determină o diminuare evidentă a FVC, FEV₁ și FEF₂₅₋₇₅ față de micuții ce suferă de bronșită cronică, iar la cei din grupul-martor acești indici sunt în limitele normelor (norma > 80).

În rezultatul investigațiilor efectuate, s-a evidențiat existența unor medii de instruire și de habitat care pot exercita acțiune negativă sau pozitivă asupra stării de sănătate a copiilor. Între aceste noțiuni de mediu și sănătate a copiilor există o anumită dependență, care a fost determinată prin calculul coeficientului de corelație. Gradul de corelație între factorii de risc și indicii stării de sănătate a copiilor este prezentat în tabelul 2.

La evaluarea acțiunii complexului de factori cercetați s-a evidențiat o influență mai semnificativă a lor asupra indicilor spirometrici, atât în bronșita cronică, cât și în astmul bronșic.

Analiza datelor din tabelul 2 denotă faptul că cea mai mare valoare a coeficientului de corelație a fost înregistrat între indicii spirometrici (FVC, FEV₁), umiditatea relativă a aerului și concentrația de CO₂ (r > 0,6), atât în bronșita cronică, cât și în astmul bronșic. Gradul mediu de corelație este înregistrat între indicii spirometrici (FEF₂₅₋₇₅) ai organismului și temperatura aerului (r = 0,41), umiditatea relativă (r = 0,36).

Din punct de vedere statistic, valorile prezentate în tabelul 2 sunt veridice și se încadrează în intervalul 0,001 < p < 0,05. În urma acestor corelații, se observă o dependență a gradului de severitate a maladiilor

Tabelul 1

Indicii ventilației pulmonare în funcție de gradul de dereglare a permeabilității bronșice la copiii bolnavi și la cei sănătoși

Indicii	Grupul de studiu		Grupul-martor	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	astm bronșic	bronșită cronică				
FVC, %	81,9±3,0	83,5±3,2	86,8±3,3	< 0,01	< 0,001	< 0,01
FEV ₁ , %	86,7±3,6	87,1±3,4	91,5±2,8	< 0,05	< 0,001	< 0,001
FEF ₂₅₋₇₅ , %	91,9±6,5	94,3±6,5	96,4±3,4	< 0,01	< 0,05	< 0,001

Tabelul 2

Gradul de corelație a factorilor mediului de instruire și mediului habitual și a indicilor spirometrici, antropometrici și ai atenției, r

Nr. ord.	Indicii	Factori					
		Bronșita cronică			Astmul bronșic		
		temperatura aerului	RH a aerului	concentrația de CO ₂	temperatura aerului	RH a aerului	concentrația de CO ₂
1.	FVC	0,55	0,60	0,65	0,42	0,66	0,68
2.	FEV ₁	0,54	0,61	0,69	0,58	0,62	0,73
3.	FEF ₂₅₋₇₅	0,41	0,36	0,21	0,42	0,44	0,42

Notă: FVC – capacitatea vitală forțată, FEV₁ – fluxul respirator maxim la 1 secundă, FEF₂₅₋₇₅ – debitul mediu expirator maxim, RH – umiditatea relativă a aerului.

de calitatea mediului de instruire și celui habitual, ceea ce indică necesitatea elaborării unui complex de măsuri îndreptate spre fortificarea stării funcționale a organismului copiilor și profilaxia maladiilor respiratorii cronice.

Vom prezenta rezultatele obținute și de alți autori. În special, conform datelor lui Chicu V. și coaut. (2004), Семенова Н.С. (2007), în urma cercetărilor efectuate s-a constatat o corelație medie între indicii de calitate a aerului din încăperi și indicii sănătății populației, adică ai morbidității prin maladii ale aparatului respirator. Factorii de mediu intervin atât ca agenți etiologici, cât și ca factori determinanți sau favorizanți în apariția puseelor evolutive. Populația infantilă reprezintă categoria cu risc mai mare de îmbolnăviri datorită particularităților biologice (organism în creștere, sistem imunitar insuficient dezvoltat) [1, 6].

Cercetătoarea Савина С.А. (2005) confirmă că mediul ocupațional și al locuințelor, precum și igiena mediului ocupațional și de trai constituie, la începutul secolului nostru, obiectul principal de discuții referitoare la problema de sănătate a copiilor, inclusiv bolnavii de maladii respiratorii cronice [5].

Unele cercetări (Șciuca S. și coaut., 2005; Selvestru R., 2007) au demonstrat existența corelației dintre încăperile umede și modificarea negativă a indicilor spirometrici la copiii și maturii bolnavi de maladii respiratorii cronice și în cazul bolilor respiratorii frecvente la copii. În multe cazuri s-a înregistrat îmbunătățirea stării de sănătate odată cu schimbarea locului de trai din locuințele umede în cele cu condiții normale [2, 3, 4].

Concluzii

1. Astmul bronșic și bronșita cronică la copii se manifestă prin sindromul bronhoobstructiv reversibil, confirmat prin valori reduse ale indicilor spirometrici, care corelează direct cu gradele de severitate a maladiilor.

2. Cel mai înalt grad de corelație a fost înregistrat între indicii spirometrici (FVC, FEV₁), umiditatea relativă a aerului și concentrația de CO₂ ($r > 0,6$), atât în bronșita cronică, cât și în astmul bronșic.

3. Factorii primordiali în dezvoltarea maladiilor respiratorii cronice la copii, inclusiv a acceselor de astm bronșic sunt: temperatura joasă, umiditatea înaltă, igrasia, mucegaiul, concentrația majoră de CO₂, lipsa ventilației în locuințe și în sălile de studii.

Bibliografie

1. Chicu V., Băbălău V., Friptuleac Gr., *Calitatea aerului din încăperile rezidențiale a copiilor cu afecțiuni respiratorii cronice*. Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale (dedicate Conferinței a IV Internaționale Europene în problemele Sănătății și Mediului). Budapesta, 23-25 iunie 2004. Sănătatea copiilor în relație cu mediul: Chișinău, 2004, p. 55-57.
2. Rutherford S., Eigeland K., *Indoor air quality and the influence of house dust mites, cockroaches and pets*. Indoor air quality: a report on health impacts and management options. Canberra: Departament of Health and Aged Care, 2000, p. 56-59.
3. Selvestru R., *Indicii funcționali spirimetrice în diferite grade de severitate a astmului bronșic la copii de vârstă școlară*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2007; 3 (12): 125-128.
4. Șciuca S., și a., *Indicii spirometrici la elevii cu maladii cronice respiratorii în relație cu mediul rezidențial*. Culegeri de Materiale ale Conferinței a III-a de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. Chișinău, 2005, p. 206-208.
5. Савина С.А., *Среда обитания человека*. Наука. Статий. №5, 2004.с. 15-18.
6. Семенова Н.С., Балабина Н.М., *Факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких*. Сибирский медицинский журнал, 2007; 5: 9-11.
7. Старшов А.М., Смирнов И.В., *Спирография для профессионалов. Методика и техника исследования*

функций внешнего дыхания. Москва: Познавательная книгаб 2003, с. 24-28.

8. Чубирко М.И., и др., *Факторы риска внутрижилищной среды для здоровья населения*. Гигиена и санитария, 2005; 2: 11-12.

9. Шпанченберг Ст., Боева Б., *Воздействие факторов учебной среды и обучения на состояние здоровья учеников*. Гигиена и санитария, 2003; 5: 50-52.

Rezumat

Au fost investigați elevii claselor I-IV din 5 licee din mun. Chișinău, pentru aprecierea indicilor spirometrici și corelația acestora cu factorii de instruire și habituali. S-a stabilit că în maladiile respiratorii cronice indicii spirometrici au valori reduse, fapt ce corelează direct cu gradul de severitate a maladiilor. Cea mai mare valoare a coeficientului de corelație a fost înregistrată între indicii spirometrici (FVC, FEV₁), umiditatea relativă și concentrația de CO₂ în aer ($r > 0,6$). Condițiile nefavorabile multifactoriale, de asemenea, corelează direct cu severitatea maladiei. După estimarea factorilor de risc s-a decelat, că pe primul loc se situează igrasia, mucegaiul și umiditatea sporită în locuințe, care prezintă factori importanți în declanșarea acceselor de astm bronșic și dezvoltarea bronșitei cronice.

Summary

There were investigated the Spiro metric indices and correlation of it with habitual and school factors from five schools of Chișinău at pupils I-IV classes from. It was established that in chronic respiratory disease Spiro metric indices were at below values and there were the direct correlation with the grade of severity of diseases. Very big correlation coefficient it was registered between Spiro metric index (FVC, FEV₁) and the relative humidity at the air and the concentration of the CO₂ ($r > 0,6$). Also, the multifactor unfavorable conditions were correlated directly with severity of diseases. After estimation of the risk of factors it was determinates, that on the first place it situated of dampens, mildew and high humidity in homes, what were showed important factors in the triggering of the access asthma and development of chronic bronchitis.

Резюме

Были исследованы учащиеся I-IV классов из 5 муниципальных школ, для определения спирометрических индексов и их корреляции с жилищными условиями и условиями обучения. При хронических респираторных заболеваниях было установлено, что спирометрические индексы имеют низкие значения, которые напрямую коррелируют с тяжестью заболевания. Высокие показатели коэффициента корреляции были выявлены между спирометрическими индексами, влажностью и концентрацией CO₂ в воздухе ($r > 0,6$). Также напрямую связаны многофакторные неблагоприятные

условия с тяжестью заболеваний. После оценки факторов риска было выявлено что на первом месте находится сырость, плесень и высокий уровень влажности в помещениях, которые представляют большое значение в распространении бронхиальной астмы и развитии хронического бронхита.

ACTIVITATEA SERVICIULUI DE DIALIZĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA ÎN PERIOADA 2002-2011

*Adrian Tănase*², dr. hab. în medicină, prof. univ., *Petru Cepoida*¹ dr. în medicină, medic nefrolog, IMSP Spitalul Clinic Republican¹, USMF „Nicolae Testemițanu”²

Introducere

Serviciul de dializă din Republica Moldova reprezintă unica posibilitate de prelungire a vieții a peste 400 de persoane cu insuficiență renală cronică și reunește 7 colective medicale din Centrul, Nordul și Sudul țării. Cu toate că primele ședințe de hemodializă se datează cu anii '60 ai secolului trecut, acordarea permanentă a tratamentului specializat pacienților cu insuficiență renală de către serviciul de dializă s-a început în anii '80. În anul 1977, în Republica Moldova a fost deschisă prima secție specializată destinată pacienților cu insuficiență renală acută și cronică – secția de nefrologie chirurgicală în incinta noului edificiu al Spitalului Clinic Republican. Pe data de 1.01.1981, a fost creată prima secție de hemodializă pe baza secției de nefrologie chirurgicală. În continuare spectrul serviciilor acordate în secție s-a lărgit considerabil și actualmente prima secție de dializă din Republică se numește Centrul de Dializă și Transplant renal [1].

Serviciul de dializă s-a dezvoltat în continuare: s-au deschis secții noi de hemodializă în Spitalul Clinic Municipal nr. 3 din Chișinău și în Spitalul Municipal Bălți. În 2001 s-a deschis Centrul Municipal de Dializă în Spitalul Clinic de Urgență, or. Chișinău (inițial 8 aparate de dializă) și a fost închisă secția de dializă din Spitalul Clinic Municipal nr. 3. În anii 2003-2004, s-au reutilat cu aparataj modern Fresenius secțiile de hemodializă din Spitalul Clinic Republican (20 aparate de dializă) și din Spitalul Municipal Bălți (10 aparate de dializă). În 2004 este deschisă secția de hemodializă în or. Comrat, utilată cu 6 aparate de dializă. În 2005 a fost deschisă secția de hemodializă pentru copii în ICȘDOSMC (5 aparate de dializă). În 2006 sunt instalate 8 aparate suplimentare de hemodializă în Centrul Municipal de Dializă (Chișinău),

cu atingerea capacității totale de 16 aparate. În anul 2007 au fost instalate încă 5 aparate de hemodializă în Spitalul Clinic Municipal Bălți (în total – 15 aparate). În anul 2008 au fost deschise încă 2 secții noi de dializă: în Spitalul Raional Cahul (5 aparate) și în Spitalul Clinic Municipal “Sfânta Treime”, or. Chișinău (5 aparate) [1].

Material și metode

Scopul acestui studiu constă în analiza capacităților și problemelor existente în serviciul de dializă pe parcursul ultimelor decenii, inclusiv evaluarea modificărilor recente în domeniu. Cercetarea este bazată pe sinteza materialelor deja publicate pe marginea problemei propuse pentru studiu [2-5], iar concluziile sunt sprijinite de modificările evolutive ale indicatorilor de activitate a serviciului republican de dializă în perioada 2002-2010. Formularea recomandărilor se bazează pe experiența personală în domeniu, direcțiile de management fundamentate științific și economic, descrise în literatura de specialitate și reflectate în Protocolul Clinic Național „Insuficiența renală cronică terminală sub dializă” (2009), precum și în „Standardele reactualizate de diagnostic și tratament” (2009), aprobate de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova [6,7].

Resultate și discuții

Pe parcursul anilor 2002-2011, s-a majorat esențial numărul unităților de dializă care deserveșc populația Republicii Moldova. Am asistat la deschiderea a 4 centre noi de dializă: 2 în Chișinău și 2 la Sud-Vestul Republicii (figura 1). În acest context, este necesar de menționat că rămân relativ neacoperite Vestul, Nordul și Sud-Estul Republicii. Această situație afectează semnificativ capacitățile acordării serviciilor de dializă în regiunile menționate. Situația din domeniu poate fi ameliorată prin deschiderea unor unități noi de dializă la Ungheni, Ștefan-Vodă, Edineț și Drochia/ Soroca. De asemenea, este evident că pe parcursul ultimilor 3 ani nu a crescut numărul de aparate

de dializă, ceea ce limitează posibilitatea serviciului de a răspunde la creșterea numărului de pacienți cu insuficiență renală cronică terminală.

Simultan cu deschiderea centrelor noi de dializă, a fost majorat și numărul aparatelor de dializă, luând în considerație faptul că anume numărul locurilor de dializă reflectă capacitățile teoretice ale serviciului. Astfel, în 2002 serviciul de dializă dispunea de 34 aparate „rinichi artificial”, amplasate în 3 centre de dializă, iar în 2011 deja sunt 78 de aparate, amplasate în 7 centre. De asemenea, este necesar de subliniat că în ultimii 2 ani numărul de aparate de dializă nu s-a modificat, cu toate că numărul pacienților deserviți s-a majorat considerabil (figura 2).

O problemă importantă este învechirea aparaturii de dializă în toate centrele: ultima dată renovarea parțială a avut loc în 2008. Luând în considerație faptul că peste 50% din aparate deja au peste 7 ani de exploatare continuă, iar sistemele de epurare a apei sunt învechite în toate centrele majore de dializă, este clar această situație condiționează consumul sporit al părților de rezervă. Absența aparatelor de rezervă în majoritatea centrelor crește riscul situațiilor de urgență tehnică. Astfel de probleme pot fi soluționate numai printr-o renovare masivă a parcului de aparate de dializă. Ținând cont de gradul de învechire a aparaturii existent, renovarea treptată trebuie să fie începută de urgență, chiar în anul 2012.

Numărul mediu al pacienților aflați la dializă cronică în Republica Moldova a fost în creștere continuă pe parcursul deceniului analizat, de la 143 până la 401 (figura 3). Cu excepția ultimilor 2 ani, această creștere a fost simultană cu deschiderea centrelor noi de dializă și majorarea numărului de aparate instalate. Ultima majorare a numărului de pacienți deserviți cu circa 14% pe plan republican a fost realizată numai printr-o epuizare completă a rezervelor centrelor de dializă din IMSP Spitalul Clinic Republican, IMSP Spitalul Clinic Municipal or. Bălți și IMSP Spitalul

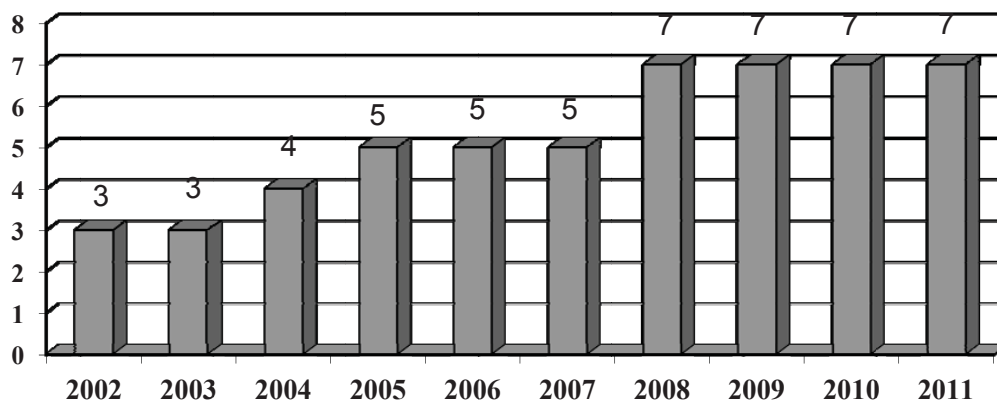


Figura 1. Numărul centrelor de dializă din Republica Moldova.

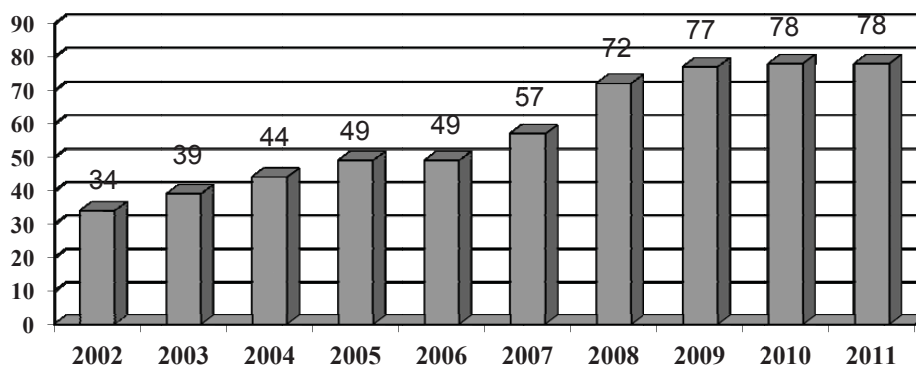


Figura 2. Numărul aparatelor de dializă existente în Republica Moldova.

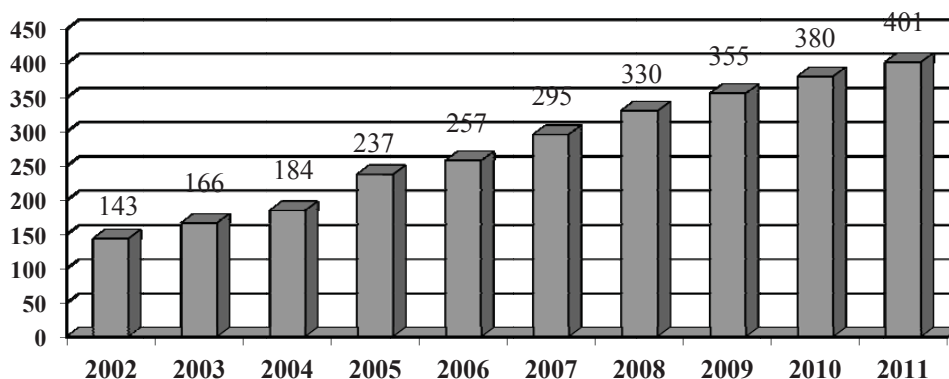


Figura 3. Numărul mediu de pacienți aflați la dializă cronică în Republica Moldova.

Raional din or. Comrat. Aceste centre de dializă deja funcționează la nivelul capacităților maxime.

Numărul mediu relativ de pacienți la dializă cronică în Republica Moldova în anul 2010 se apreciază la nivelul de 110 pacienți/ 1 milion populație, ceea ce este semnificativ superior în comparație cu anul 2002, când capacitățile serviciului de dializă permiteau deservirea a numai 40 de bolnavi/ 1 mil. populație. Această cifră rămâne cu mult în urmă în comparație cu volumul serviciului de dializă acordat în țările vecine și din străinătate, ca Ucraina (128 de pacienți/ 1 mil. populație), România (circa 400 de bolnavi/ 1 mil. populație), Federația Rusă (160 de pacienți/ 1 mil. populație) și Belarus (290 de pacienți/ 1 mil. populație). Datele actuale pe Republica Moldova diferă evident de prevalența pacienților dializați în țările Europei Occidentale sau în alte regiuni. De exemplu, prevalența pacienților renali aflați la dializă cronică în Germania se egalează cu 980 / 1 mil. de populație, în SUA – 1500-1800/ 1 mil. populație, iar în Japonia – 2500/ 1 mil. populație.

O altă caracteristică a serviciilor de dializă din Republica Moldova este deficitul de medicamente care compensează diferite complicații metabolice ale insuficienței renale, în special eritropoieza și dereglările metabolismului fosfo-calcic. În contextul problemei discutate, este necesar de subliniat că aceste

medicamente sunt acordate, conform indicațiilor medicale și standardelor de referință [7], gratis tuturor pacienților aflați în programul de dializă în toate țările europene, cu excepția Republicii Moldova.

Analiza efectuată demonstrează că pe parcursul deceniului trecut am asistat la o creștere esențială a numărului de ședințe de hemodializă, hemofiltrare și hemodiafiltrare – de la 15928 ședințe în anul 2002 până la 46299 ședințe în 2011 (figura 4). Practic în anii 2010-2011 numai Centrul de Dializă și Transplant Renal a IMSP Spitalul Clinic Republican a acordat un volum mai mare de servicii în domeniul dializei, în comparație cu toate centrele de dializă republicane în anul 2002. Este important de menționat că, cu excepția anilor 2009-2011, toate majorările esențiale ale numărului de ședințe de dializă acordate au fost explicate prin deschiderea centrelor noi de dializă și / sau creșterea numărului de aparate de dializă în centrele deja existente.

Evaluarea minuțioasă a indicatorilor de activitate a celor 7 centre de dializă din Republica Moldova demonstrează o distribuție inegală a volumului de servicii acordate (vezi tabelul). Comparativ cu media pe țară, serviciile de dializă sunt acordate intensiv doar în 3 centre de dializă: IMSP Spitalul Clinic Republican, IMSP Spitalul Clinic Municipal or. Bălți și IMSP

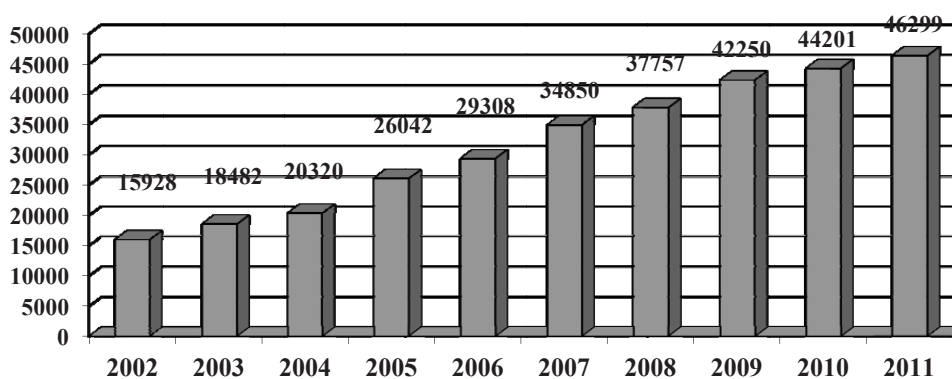


Figura 4. Numărul ședințelor de hemodializă și hemofiltrare pe an.

Spitalul Raional Comrat. În schimb, 3 alte centre de dializă acordă servicii sub capacitățile lor. Rezultate mai slabe, conform indicatorilor de activitate oficial raportați, demonstrează centrele de dializă din IMSP CNPȘMU, din IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 3 și din IMSP ICȘDOSMC.

De exemplu, centrul de dializă din IMSP Spitalul Clinic Republican dispune de 30,8% din aparatele de dializă din țară și a deservit în anul 2011 în medie 35,41% din pacienții aflați în program de dializă (suprasolicitarea relativă a capacităților centrului este la nivel de 14,97%), efectuând 35,86% ședințe de dializă pe plafon republican (suprasolicitarea relativă a capacităților centrului este la nivel de 16,43%). În astfel de condiții, reducerea continuă a personalului medical în această instituție afectează semnificativ capacitățile. Serviciul de dializă din Spitalul Clinic Republican este unicul serviciu medical din țară în care sarja de muncă s-a majorat de 7 ori pe parcursul ultimilor 20 de ani. Pe o altă extremă se află centrul de dializă din IMSP CNPȘMU, care, având 20,51%

din aparatele de dializă, a deservit în anul 2011 numai 15,46% din pacienții aflați în programul de dializă (capacitățile neutilizate sunt la nivel de 24,62%), efectuând numai 15,07% ședințe de dializă pe plafon republican (capacitățile neutilizate sunt la nivel de 26,49%). După cum este demonstrat în baza indicatorilor oficial raportați, Centrul de Dializă și Transplant Renal din IMSP Spitalul Clinic Republican utilizează capacitățile sale cu peste 40% mai intensiv în comparație cu alte secții.

Analizând activitatea tuturor centrelor din republică, putem propune un număr de surse pentru majorarea accesibilității serviciului de dializă, utilizând capacitățile create în anii precedenți. Mai întâi de toate, se recomandă intensificarea lucrului centrelor de dializă cu volumul de servicii de dializă acordate cu mult sub media republicană. Ridicarea activității acestor centre de dializă până la mediile republicane va permite acordarea dializei suplimentar la circa 25-35 de pacienți, salvând astfel viețile bolnavilor și crescând prestigiul specialității. O altă opțiune actual-

Distribuirea capacităților existente ale serviciului de dializă și utilizarea lor de către diferite centre în anul 2011

Indicii	IMSP SCR	IMSP CNPȘMU	IMSP Spitalul municipal Bălți	IMSP Spitalul Comrat	IMSP ICȘDOSMC	IMSP Spitalul Cahul	IMSP Spitalul Municipal „Sfânta Treime”	În total, (media)
Număr aparate de dializă	24	16	16	7	5	5	5	78
Nr. mediu al pacienților cu IRC tratați prin HD	142	62	85	41	22	26	23	401
În total ședințe HD, HDF, HF	16601	6979	9409	5259	2481	3030	2540	46299
Număr de ședințe în IRC	16517	6959	9397	5259	2479	3017	2457	46085
Număr ședințe în IRA	84	20	12	-	2	13	83	214

Notă: HD – hemodializă, HDF – hemodiafiltrare, HF – hemofiltrare, IRC – insuficiență renală cronică, IRA – insuficiență renală acută.

mente accesibilă este reorganizarea lucrului centrelor mari de dializă după modelul secțiilor ATI, 24/24 ore. Această propunere se referă în special la centre de dializă amplasate în Spitalul Clinic Republican, CNP-ȘMU și în Spitalul Municipal or. Bălți. Acceptarea acestei strategii va asigura creșterea suplimentară a numărului de pacienți deserviți de către serviciul de dializă cu circa 100 de persoane în caz de dializă realizată în 3 schimburi, 6 zile din săptămână, atingând astfel nivelul de deservire apropiat de cel existent în alte țări ale Comunității Statelor Independente, ca Federația Rusă și Ucraina.

Este necesar de menționat că aceste propuneri pot fi implementate doar în cazul renovării parcului existent de aparate de dializă, creând totodată condiții atrăgătoare de muncă pentru personalul medical din centrele menționate de dializă. Suplimentar, un an în urmă a fost propus un sistem concret de stimulare a activității centrelor de dializă, care se bazează pe evaluarea indicilor de calitate ai serviciului de dializă. În caz de implementare a acestui sistem de stimulare diferențiată în salarizare, între centrele de dializă salariile pot varia de 2 ori în funcție de volumul, spectrul și calitatea serviciilor acordate, stimulând astfel intensificarea și majorând calitatea lucrului personalului medical [2].

Una dintre metodele alternative de tratament al insuficienței renale cronice este dializa peritoneală, metodă implementată în R. Moldova în anul 1963. Actualmente doar în centrul de dializă al SCR dializa peritoneală ambulatorie este aplicată la 2 pacienți. Din motive financiare, ea nu s-a extins, cu toate că cererea acestei metode este destul de mare și actuală până în prezent.

Având drept scop optimizarea eficacității acordării serviciilor de dializă, se propune realizarea următoarelor strategii de sănătate:

- *diversificarea* (deschiderea centrelor private sau public-private de dializă; acordarea altor servicii decât hemodializa de către centrele existente),
- *modernizarea tehnologică* (substituirea aparatului învechit; crearea unei rețele informaționale între centrele de dializă),
- *cuantificarea* (crearea Registrului republican al IRA și IRC terminale), educația (inclusiv peste hotare),
- *abordarea integratoare* (corectarea medicamentoasă a complicațiilor metabolice și hormonale ale IRC, socializarea pacienților dializați),
- *standardizarea* (îndeplinirea prevederilor protocoloalelor clinice existente și standardelor aprobate ale tratamentului IRC terminale și IRA) [6, 7],
- *fundamentarea științifică* (selectarea consumabilelor și remediilor medicamentoase utilizate în ca-

drul serviciului de dializă în baza criteriilor de calitate promovate de EMEA și FDA), *colaborarea internațională* (conlucrare reală cu structurile respective europene și din CSI) [3-5].

Concluzii

Cu toate că serviciul de dializă a cunoscut o dezvoltare rapidă pe parcursul ultimilor 10 ani, cu dublarea numărului de aparate instalate, cu triplarea numărului de ședințe de dializă și a pacienților deserviți, acoperirea populației Republicii Moldova cu aceste servicii este cu mult mai redusă în comparație cu media atât europeană, cât și cea mondială și rămâne evident în urma indicatorilor respectivi ai țărilor vecine.

Totodată, în ultimul timp se observă o creștere semnificativă a intensității acordării serviciilor de dializă fără o majorare simultană a capacității ei în general, care deja a dus la epuizarea rezervelor anterior existente în majoritatea centrelor de dializă și, astfel, poartă un risc real de reducere atât a calității, cât și cantității serviciilor de dializă acordate în viitorul apropiat.

Soluționarea problemelor indicate prevede atât creșterea capacităților centrelor existente, cât și crearea centrelor noi de dializă. Optimizarea activității serviciului de dializă presupune reorganizarea lucrului centrelor existente de dializă, cu stimularea simultană a personalului medical de înaltă calificare, care este responsabil pentru deservirea pacienților dializați.

Optimizarea asistenței specializate în tratamentul pacienților cu insuficiență renală cronică poate fi efectuată prin implementarea pe larg a dializei peritoneale, precum și prin deschiderea centrelor noi de dializă private sau public-private, modalitate acceptată în toate țările, inclusiv în CSI (Rusia, Ucraina, Kazahstan etc.).

Bibliografie

1. Tănase A., Cepoida P., *Insuficiența renală*. Chișinău: Tipografia-Sirius SRL, 2009, 380 p.
2. Tănase A., Cepoida P., *Indicatorii de calitate ai serviciului de dializă*. Arta Medica. Ediție specială: (2011; 2 (45) Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal cu participare internațională, 1-3.06.2011, Chișinău, Moldova. 229-232.
3. Cepoida P., Tănase A., *Experiența de elaborare a ghidurilor pentru pacienți în domeniul urologiei și nefrologiei*. Arta Medica. Ediție specială, 2011; 2 (45) Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal cu participare internațională, 1-3.06.2011, Chișinău, Moldova, 207-209.
4. Cepoida P., Tănase A., Sasu B., *Implementarea practică a strategiei de standardizare în domeniul urologiei și nefrologiei*. Arta Medica. Ediție specială, 2011, 2 (45) Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant

renal cu participare internațională, 1-3.06.2011, Chişinău, Moldova, 11-13.

5. Cepoia P., Tănase A., *Strategia de prevenire a dezvoltării progresiei bolii cronice de rinichi în Republica Moldova la etapa actuală*. Arta Medica. Ediție specială, (2011; 2 (45) Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant renal cu participare internațională, 1-3.06.2011, Chişinău, Moldova, 313-316.

6. Tănase A., Cepoia P., Evdochimov L., Cornea N., Tulatos G., *Insuficiența renală cronică terminală sub dializă*. Protocolul Clinic Național, Chişinău; T-PAR-SRL, 2009, 121 p.

7. *Standardele medicale de diagnostic și tratament în hemodializă, dializa peritoneală, transplantul renal*. <http://www.ms.md/public/info/Ghid/standarte/>

Rezumat

În articol este descrisă evoluția serviciului de dializă din Republica Moldova în perioada 2002-2011. Analiza rapoartelor anuale a demonstrat că numărul de aparate de dializă s-a dublat, iar volumul serviciilor de dializă a crescut de 3 ori pe parcursul acestui deceniu. Totodată, sunt elucidate problemele existente în domeniu, și fiind indicate căile posibile de rezolvare a acestor probleme, care includ atât un set de măsuri extensive, cât și măsuri orientate la intensificarea utilizării resurselor deja existente în domeniu.

Summary

This article describes the evolution of the dialysis service in the Republic of Moldova during 2002-2011. Annual reports' analysis have demonstrated that the number of dialysis machines has doubled during this decade, but the number of dialysis sessions and treated patients has increased three times during the same period of time. In addition there were demonstrated the problems in the field as well as there were indicated the possible ways of their solution, including the set of extensive measures and the activities oriented on the intensification of the yet existing resources.

Резюме

В данной статье описано развитие службы диализа Республики Молдова в период 2002-2011 гг. Анализ годовых докладов продемонстрировал удвоение количества диализных мест при трёхкратном увеличении количества диализируемых пациентов и количества диализных процедур на протяжении описанного периода. Также были выявлены проблемы, с которыми сталкивается организация здравоохранения в данной области. Были предложены возможные пути решения этих проблем, как экстенсивные, так и ориентированные на интенсификацию применения уже существующих ресурсов.

BOLI INTERNE

HIPERTIROIDIA ȘI RISCUL DEZVOLTĂRII FIBRILAȚIEI ATRIALE

Aurel Grosu, dr. hab. în medicină, prof. univ.,
Cristina Gratiu, dr. în medicină
IMSP Institutul de Cardiologie

Introducere

Prevalența hipertiroidiei este de aproximativ 2% la femei și de 0,2% la bărbați [1]. Există câteva patologii ale glandei tiroide care duc frecvent la apariția hiperfuncției glandei tiroide. Dintre aceste afecțiuni face parte boala Graves-Basedow, sau așa numita gușa difuză toxică (GDT), gușa multinodulară toxică, adenomul solitar toxic și tiroiditele [2].

Cordul este principalul organ-țintă influențat de modificările serice ale HT, iar fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă complicație cardiovasculară din hipertiroidie [3, 4, 5]. Din punct de vedere clinic, ea reprezintă cea mai importantă anomalie electrocardiografică din tireotxicoză și poate fi simptomul de bază al acestei patologii. Rata FA din tireotxicoză depășește frecvența ei în populația generală. Complicațiile cardiovasculare severe ale hipertiroidiei se manifestă prin dezvoltarea insuficienței cardiace congestive și prin apariția evenimentelor tromboembolice. FA din tireotxicoză se complică cu accident vascular cerebral (AVC) ischemic în 10-15% cazuri [6, 7, 8]. Numeroase studii au demonstrat o mortalitate crescută de aproximativ 2 ori la pacienții cu FA și hipertiroidie, în special de cauză cardiacă și cerebrovasculară [8].

Epidemiologie și etiopatogenie

Prevalența FA la pacienții cu hipertiroidie variază între 2% și 20%, în funcție de vârstă, sex și patologia cardiovasculară asociată. În cadrul hiperfuncției tiroidiene, forma persistentă a disritmiei se întâlnește mai frecvent decât cea paroxistică. Rata FA din tireotxicoză depășește frecvența ei în populația generală. Auer J. și colaboratorii (2001) au studiat 23638 de persoane și au determinat că FA s-a dezvoltat la 13,8% din pacienții cu hipertiroidie manifestă în comparație cu 2,3% persoane cu funcție tiroidiană normală [9, 10]. Din 40628 pacienți cu hipertiroidie din Registrul Național Danez, selectați de către Lars Frost, FA apărută în primele 30 de zile de la diagnosticarea patologiei tiroidiene s-a înregistrat la 8,3% dintre ei. Frecvența factorilor de risc pentru FA, așa ca vârsta, sexul masculin, cardiopatia ischemică, insuficiența

cardiacă congestivă și patologia valvulară, la pacienții cu hipertiroidie nu s-a deosebit de cea din populația generală [11]. Un studiu recent a demonstrat că din 13000 de pacienți cu hipertiroidie, prevalența FA a fost <2%, posibil din cauza diagnosticării timpurii și inițierii la timp a tratamentului [7].

Printre persoanele cu FA primar depistată, hipertiroidie se determină în 5-15% cazuri. Într-un studiu mare, efectuat de Krahn AD., hipertiroidie manifestă s-a determinat la <1% de bolnavi cu FA primar depistată, iar într-un alt studiu, semne biochimice de hipertiroidie au avut 13% din pacienții cu FA [12].

Luând în considerație rezultatele expuse mai sus, nivelul seric al hormonului tireotrop trebuie să fie determinat la toți pacienții cu FA primar depistată, pentru a exclude hipertiroidie, deoarece FA poate fi uneori unicul simptom al acestei patologii [13].

Prevalența FA crește odată cu vârsta. O rată înaltă a FA se determină la vârstnicii cu hipertiroidie și la persoanele cu alți factori de risc pentru disritmie. La pacienții >70 de ani, prevalența ei se determină în jur de 15%. Apariția acestei disritmii cu o frecvență semnificativ mai mare la vârstnici reflectă, probabil, reducerea dependentă de vârsta a pragului pentru declanșarea FA, diagnosticarea mai tardivă a tireotxicozei și prevalența crescută a modificărilor ischemice și degenerative [14, 15].

În studiul efectuat de Agner T., 25% din pacienții cu hipertiroidie mai în vârstă de 60 de ani au avut FA, în comparație cu 5% din cei mai tineri de 60 de ani [16]. Iwasaki T. și colaboratorii au raportat că 21% dintre pacienții cu GDT au avut FA, cu o diferență statistic semnificativă între cei ce au depășit 40 de ani și cei ce nu au atins încă această vârstă (31% versus 0%) [17]. Pacienții cu gușă toxică nodulară au o incidență mai mare a FA decât cei cu boala Grave (43% versus 10%), probabil datorită vârstei medii mai mari la care se dezvoltă această patologie [18]. Rata acestei disritmii este mai mare la sexul masculin. 50% din bărbații cu hipertiroidie cu vârsta mai mare de 60 de ani au FA.

Analiza dereglărilor de ritm la 219 pacienți cu hipertiroidie a demonstrat o dependență de vârstă în apariția FA și a disfuncției de nod sinusal [18]. Relația dintre dimensiunile atrului stâng și FA în hipertiroidie a fost studiată la 92 de pacienți cu patologia Grave [17]. La 19 (21%) dintre ei a fost apreciată FA, 31% dintre bolnavii mai în vârstă de 40 de ani au avut FA și nici unul din cei mai tineri de 40 de ani nu a avut această aritmie.

Mecanismele aritmogenezei

Hormonii tiroidieni exercită o influență puternică asupra generării impulsului electric (efectul cronotrop) și asupra conductibilității (efect dromotrop). T_3 crește viteza depolarizării sistolice și diastolice, micșorează durata potențialului de acțiune și perioada refractară în miocardul atrial și în nodul atrio-ventricular. Efectele HT asupra curenților ionice din miocitele atriale contribuie la generarea fibrilației atriale. Hipertiroidia se asociază cu scurtarea duratei potențialului de acțiune, care formează un substrat pentru declanșarea FA. Un studiu consacrat efectelor HT asupra expresiei mRNA și a curenților canalelor ionice majore din atriul a demonstrat că T_3 majorează expresia Kv1.5 mRNA și descrește expresia mRNA a canalelor de calciu tip-L. Studiile in vivo au demonstrat că HT micșorează durata potențialului de acțiune din cardiomiocitele venei pulmonare, ceea ce facilitează generarea circuitelor reentrante. HT majorează activitatea spontană în cardiomiocitele venei pulmonare și astfel favorizează apariția postdepolarizării întârziate în cardiomiocitele contractile și noncontractile din venele pulmonare [19]. În așa fel, HT pot induce paroxismul de FA prin creșterea activității trigger sau a automatismului miocitelor din zona venelor pulmonare.

HT potențează efectul sistemului simpato-adrenergic asupra cordului. Nivelul catecolaminelor în hipertiroidie este normal sau micșorat. Facilitarea acțiunii catecolaminelor se realizează prin creșterea sensibilității tisulare și a transcripției receptorilor beta-adrenergici în urma asemănării sale structurale cu catecolaminele [20]. Hipertiroidia este asociată cu reducerea activității vagale și a variabilității frecvenței cardiace, care poate persista după restabilirea RS.

HT exercită efect direct asupra miocardului, asupra sistemului vascular și predispon spre aritmii, mai ales spre cele supraventriculare. Hipertiroidia duce la apariția activității aritmice prin alterarea caracterelor electrofiziologice ale miocitelor atriale, prin scurtarea duratei potențialului de acțiune, creșterea automatismului și a activității trigger a cardiomiocitelor din venele pulmonare. Efectele HT asupra sistemului nervos autonom la fel potențiază aritmogeneza. Subiectiv se determină palpitații de repaus și/sau de efort (ritmul circadian se păstrează), cardialgii, dispnee de efort. Uneori survin paroxisme favorizate de emoții, efort fizic sau infecții. Obiectiv se determină ritm neregulat, zgomote cardiace mai accentuate, suflu sistolic de ejecție. Diagnosticul se pune pe baza ECG. FA din hipertiroidie se caracterizează prin: ritm rapid; caracter paroxistic; rezistență la digitalice; este relativ bine tolerată de bolnav.

Complicațiile FA din hipertiroidie

Complicațiile cardiovasculare severe ale FA din

hipertiroidie se manifestă prin dezvoltarea insuficienței cardiace congestive și prin apariția evenimentelor tromboembolice.

Insuficiența cardiacă (IC) din hipertiroidie apare mai frecvent la vârstnici [21]. La această grupă de pacienți, tahicardia de repaus și micșorarea toleranței la efort fizic pot fi manifestările inițiale ale patologiei tiroidiene, iar alte simptome clasice de tireotxicoză pot lipsi, posibil din cauza scăderii activității adrenergice. La tineri IC apare mai frecvent în cazul unei hipertiroidii severe și îndelungate.

Rezultatele mai multor studii demonstrează creșterea debitului cardiac și a contractilității ventriculare în tireotxicoză [22]. Apariția IC pare a fi paradoxală și de aceea este numită „IC cu debit mare”, care nu este o IC veritabilă și reflectă doar o congestie vasculară în urma retenției majorate de lichid și sodiu. Această concepție este confirmată de prezența unui volum sangvin crescut, a presiunii venoase majorate, edemelor periferice care cedează bine la tratamentul diuretic, determinate la bolnavii cu hipertiroidie și funcție contractilă cardiacă normală.

În hipertiroidie debitul cardiac este majorat în repaus, însă nu crește la efort, așa cum se întâmplă în normă, ca urmare presiunea atrială scade, se poate dezvolta edemul pulmonar sau periferic. Luând în considerație modificările hemodinamice și cardiace din IC, în apariția ei se presupune a fi implicată miopatia tireotoxică. Performanța fizică afectată la pacienții cu boala Grave confirmă alterarea reversibilă a miocardului ventricular. Comparând bolnavii cu tireotxicoză și IC cu cei fără simptome de afectare cardiacă, observăm două deosebiri hemodinamice majore: pacienții cu IC au un nivel mai înalt al RVS și demonstrează o creștere disproporțională a ei în timpul efortului fizic. Această situație este agravată de FA, în care se afectează umplerea atrială și cea ventriculară. Cauza cea mai frecventă a IC veritabile din tireotxicoză, determinată de scăderea contractilității cardiace, afectarea umplerii diastolice, apariția zgomotului 3 și a congestiei pulmonare, este aritmia persistentă sau cronică, care alterează contractilitatea cardiacă, este dependentă de frecvență (rate-related heart failure) și împiedică reglarea normală a conținutului citozolic de calciu de către miocitele ventriculare. Dezvoltarea tahiaritmiilor supraventriculare cu frecvență cardiacă mare la fel explică compromiterea funcției miocitare [23]. Majoritatea pacienților cu hipertiroidie, debit cardiac mic și cu funcție de contracție a VS afectată la momentul diagnosticării sunt în FA.

Boala Grave și Hashimoto se asociază frecvent cu prolapsul de valvă mitrală, ceea ce la fel poate predispon la dilatarea atriului stâng (AS) și în final la FA. Atât vârsta > 60 de ani, cât și nivelul seric scăzut al

TSH se asociază cu un risc crescut pentru FA, care în final duce la dezvoltarea IC [24, 25]. Un semn de bază al IC din hipertiroidie este hipertensiunea pulmonară, care se manifestă prin simptome de IC dreaptă: turgescența venelor jugulare și edeme periferice. În același timp, toleranța redusă la efort fizic și dispneea de efort pot apărea ca urmare a descreșterii complianței pulmonare sau a afectării funcției respiratorii și a mușchilor scheletici [26].

Simptomele de decompensare sau de exacerbare a IC congestive mai des survin pe fundalul patologiilor cardiace preexistente. La persoanele ce suferă de cardiopatie ischemică, AP poate debuta concomitent cu apariția hipertiroidiei, deoarece în tireotxicoză crește cererea în oxigen a miocardului și crește utilizarea lui cu 34% la o unitate de masă, în special pe fundal de frecvență ventriculară înaltă. Tahicardia reduce durata diastolei de care depinde perfuzia coronarelor și astfel micșorează oferta în oxigen. Prezența cardiopatiei ischemice sau hipertensive la fel compromise posibilitatea miocardului de a răspunde la cererile metabolice exagerate din hipertiroidie. Tireotxicoza se poate manifesta prin simptome de angor pectoral în prezența arterelor coronare normale [27]. Influența mai multor factori, așa ca majorarea debitului cardiac și creșterea cererii în oxigen, micșorarea rezervei contractile, reducerea umplerii VS pe fundal de FA și frecvența ventriculară înaltă duc spre dezvoltarea IC la pacienții cu hipertiroidie severă și netratată. Faptul că funcția cardiacă revine la normal după tratamentul tireotxicozei și a FA, confirmă importanța controlului frecvenței ventriculare și consideră tahiaritmia drept factor etiologic al IC [28].

Astfel, diagnosticarea timpurie și tratamentul adecvat al manifestărilor cardiace și extracardiace din tireotxicoză, în special la persoanele mai în vârstă de 50 de ani sunt foarte importante, deoarece complicațiile cardiovasculare reprezintă cauza principală a mortalității din hipertiroidie. Beta-blocantele sunt medicamentele de elecție în FA din tireotxicoză. Pacienților cu IC congestivă acută li se recomandă utilizarea digitalicelor și diureticelor. Restabilirea eutiroidiei duce frecvent la restabilirea RS și dispariția semnelor de IC. Importanța terapiei adecvate a fost demonstrată prin cercetări în care complicațiile cardiovasculare ale tireotxicozei s-au dovedit a fi cauza primară a decesului [21].

Complicațiile tromboembolice. Studii care s-ar fi preocupat de examinarea riscului embolic în FA tireotoxică sunt puține și cu rezultate finale controversate. Totuși, majoritatea dintre ele confirmă că FA tireotoxică se asociază cu un risc înalt de tromboembolie, care depășește rata emboliilor asociate cu FA nonvalvulară nontireotoxică. Unele surse prezintă o frecvență de

10-15% a evenimentelor tromboembolice apărute pe fondal de FA și tireotxicoză [6], majoritatea proiectându-se la nivel de sistem nervos central. Într-un studiu care a inclus 262 pacienți cu tireotxicoză și FA au fost notate 26 (10%) cazuri de embolii arteriale, trei dintre care s-au dezvoltat la pacienți mai tineri de 55 de ani, iar 13 la cei mai în vârstă de 65 de ani. Un alt studiu a raportat 12 embolii arteriale la 30 din pacienții cu hipertiroidie și FA, comparativ cu nici un caz de tromboembolie printre 121 persoane cu RS [7]. Riscul embolizării în aceste studii s-a dovedit a fi mai mare la subiecți în vârstă, la sexul masculin și la cei cu HTA asociată. Strokul se dezvoltă mai frecvent în primul an de diagnosticare a hipertiroidiei, atunci când disfuncția glandei tiroide este mai evidentă și insuficient inhibată de tratamentul tireostatic. Necesitatea administrării tratamentului antitrombotic pacienților cu FA și hipertiroidie nu este pe deplin studiată și în prezent se consideră că decizia aplicării acestei terapii trebuie să fie luată individual pentru fiecare pacient, în baza aprecierii factorilor de risc asociați pentru evenimente embolice citate de ghidurile internaționale [29].

Ghidul pentru managementul pacienților cu FA din 2010 elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie recomandă ca tratamentul antitrombotic să fie selectat în baza prezenței factorilor de risc validați ai strokului (vârsta de 65-74 de ani sau ≥ 75 de ani, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, fracția de ejeție a VS $\leq 40\%$, DZ, sex feminin, infarct miocardic în anamneză, patologia arterelor periferice, placa aortică, AVC, accident ischemic tranzitor sau embolie în antecedente, stenoza mitrală, proteze valvulare cardiace) indiferent de prezența sau lipsa tireotxicozei [30]. Câteva scheme clinice au fost propuse pentru stratificarea riscului AVC-ului ischemic la pacienții cu FA, bazate pe analiza cohortelor de participanți monitorizați prospectiv în trialuri clinice, în care terapia antitrombotică a fost controlată. Scorul CHA₂DS₂VAS_c integrează elemente de la câteva astfel de scheme și se bazează pe un sistem de puncte care clasifică pacienții în grupuri de risc scăzut, intermediar sau înalt.

Pacienții cu hipertiroidie sunt în special sensibili la efectul anticoagulant al warfarinei, deoarece hipertiroidia se asociază cu clearanțul crescut al factorilor coagulării dependenți de vitamina K, de aceea este necesar de a indica o doză mai mică decât cea utilizată de obicei, iar INR trebuie strict monitorizat [31]. Mortalitatea crescută de aproximativ 2 ori la pacienții cu FA și hipertiroidie, în special de cauză cardiovasculară și cerebrovasculară, impune stratificarea acestor pacienți în funcție de riscul dezvoltării evenimentelor tromboembolice și selectarea adecvată și promptă a tratamentului antitrombotic.

Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în hipertiroidie

Hipertiroidia se asociază cu un statut proinflamator crescut [32], FA, hipertrofie de perete vascular și de VS [33] – cauze care presupun și o rată mai înaltă a deceselor în această categorie de pacienți. Efectele hipertiroidiei asupra mortalității de toate cauzele, inclusiv și de cauză cardiovasculară, este un subiect de discuții controversate. Au fost efectuate mai multe studii populaționale, care au cercetat influența patologiilor tiroidiene și a tratamentului lor asupra morbidității și mortalității [34]. Majoritatea dintre ele au demonstrat o mortalitate crescută printre pacienții cu hipertiroidie, în comparație cu cei la care funcția glandei tiroide este în normă [35], altele însă nu au confirmat aceste rezultate [36]. O singură cercetare a determinat chiar o rată mai mică a mortalității la cei cu hipertiroidie, în comparație cu persoanele în vârstă cu normotiroidie [37].

Osman F. și coautorii [11] au analizat mortalitatea la 393 de pacienți cu tireotxicoză și 393 persoane în eutiroidie, două loturi ajustate după vârstă și sex. Pe parcursul a 66,6 luni de supraveghere, 26 dintre pacienții cu hipertiroidie au decedat, 7 dintre care de cauză cardiovasculară, versus 12 persoane cu eutiroidie, dintre care de patologii cardiovasculare au decedat 4. Din nefericire, în estimarea riscului nu s-a atins nivelul semnificației statistice.

Într-o cohortă de 7209 persoane cu hipertiroidie tratați cu iod radioactiv, cauza de bază a mortalității a fost comparată cu cea ajustată după vârstă din Anglia și Wales [38]. Pentru a determina riscul relativ, a fost utilizată rata standardizată a mortalității. Pe parcursul perioadei de supraveghere, din 105 persoane cu risc 3,9 au decedat ($P < 0,00001$). Acest exces de mortalitate a fost în mare măsură cauzat de patologiile cardiovasculare și cerebrovasculare. Pacienții cu boli valvulare reumatice și hipertensiune arterială au avut cea mai mare rată de mortalitate, fiind urmate de decesele cauzate de disritmii. Excesul mortalității a fost mai evident în primul an de tratament cu iod radioactiv, în continuare fiind în descreștere. Rata înaltă de decese în urma HTA și a altor patologii cardiovasculare s-a întâlnit mai frecvent la persoanele ce au trecut de 50 de ani, ceea ce reflectă raportul direct dintre mortalitatea de cauză cardiovasculară, vârstă și exacerbaria acestor patologii în tireotxicoză.

O prevalență înaltă a mortalității din cauza patologiilor cardiovasculare a fost găsită și la studierea a 1762 de femei cu hiperfuncție de glandă tiroidă, supuse tratamentului cu iod radioactiv pe parcursul a 14 ani. Într-o altă cercetare, la 10552 persoane cu hipertiroidie, supravegheate timp de 15, ani s-a înregistrat un exces de mortalitate vasculară după tratamentul cu iod radioactiv [39].

Creșterea mortalității cardiace și cerebrovasculare a fost descrisă recent într-o lucrare bazată pe un studiu populațional, efectuat printre persoanele cu TSH jos, pe parcursul a 10 ani [8]. Această cohortă a cuprins 1191 de persoane mai mari de 60 de ani, care nu primeau tratament de substituție cu L-Tiroxină (L-T4) și nici terapie tireostatică. Concentrația serică a TSH a fost măsurată la debutul studiului. Mortalitatea de toate cauzele a fost semnificativ mai crescută peste 2, 3, 4 și 5 ani după inițierea măsurărilor la cei cu concentrația TSH joasă ($< 0,5$ mUI/l), în comparație cu mortalitatea în populația de control din Anglia și Wales. Valoarea ratei standardizate a mortalității a fost 2,1; 2,2; 1,9; 2,0 în al doilea, al treilea, al 4-lea și, respectiv, al 5-lea an. Mortalitatea majorată de toate cauzele a inclus o rată semnificativ mai înaltă de decese din cauze circulatorii. Rezultatele obținute confirmă o mortalitate majorată de cauză vasculară în perioada dintre al 2-lea și al 5-lea an de supraveghere. Totuși, concluziile formulate în aceste studii sunt influențate de noțiunea utilizată de hipertiroidie, care în acest studiu a inclus doar nivelul scăzut de TSH.

Strategii terapeutice aplicate în FA din hipertiroidie

Strategia de bază în tratamentul pacienților cu FA și hipertiroidie este restabilirea stării de eutiroidie. Aceasta se poate obține prin indicarea antitiroidienelelor de sinteză din grupa derivaților imidazolului, așa ca carbimazolul și metimazolul, care blochează sinteza hormonilor tiroidieni prin inhibarea organificării iodului și cuplării cu iodtirozinele, sau prin administrarea derivaților de tiouree, așa ca propiltiouracilul (100-150 mg de 4 ori în zi), care mai posedă și proprietatea de a inhiba activitatea 5'-deiodinazei periferice [40]. Este necesar de a cunoaște și de a atenționa pacienții despre capacitatea preparatelor antitiroidiene de a suprima substanța medulară osoasă, ceea ce se poate manifesta prin apariția febrei, durerilor în gât, ulcerațiilor bucale [41].

Majoritatea pacienților cu boala Grave sau gușă toxică multinodulară, pot avea recidive frecvente de tireotxicoză, de aceea lor li se recomandă tratament radical cu iod radioactiv sau chirurgical. Decizia aplicării radioiodoterapiei depinde de severitatea tireotxicozei, eficacitatea răspunsului la tratamentul tireostatic, nivelul captării iodului radioactiv și de strategia endocrinologică. Tiroidectomia totală sau subtotală este frecvent preferată în tireotxicoză și poate fi aplicată doar după obținerea statutului de eutiroidie [42]. Tiroidectomia se indică și în cazurile în care se cere un control imediat al statusului tiroidian, în caz de șoc tireotoxic sau IC severă cu aritmii grave. Intervenția chirurgicală este asociată cu o mortalitate

mică și poate fi efectuată sub anestezie locală și doar celor gravi sub anestezie generală.

În alegerea medicamentului pentru controlul frecvenței ventriculare se va lua în considerație coexistența patologiilor cardiovasculare asociate. Beta-blocantele sunt eficiente în controlul frecvenței ventriculare și sunt preparatele de elecție în lipsa insuficienței cardiace decompensate [43]. Medicamentele din această grupă la fel diminuează și simptomele mediate de beta-receptori, așa ca anxietatea și tremorul. Acest tratament poate fi efectuat cu unul dintre agenții beta-1 selectivi sau nonselectivi și trebuie să fie combinat rapid cu tireostatice de sinteză sau tratament cu iod radioactiv, care duc la restabilirea statusului de eutiroidie chimică. Dintre toate preparatele beta-blocante, propranololul are avantajul de a reduce conversia periferică a T4 în T3, totuși, acest efect este de valoare terapeutică minoră, deoarece și alte medicamente cardioselective cu timp de înjumătățire mai îndelungat din această grupă sunt la fel de eficiente. Mai frecvent sunt folosite doze mari de aceste medicamente decât cele obișnuite, din cauza clearance-ului plasmatic crescut în hipertiroidie. Pacienții necesită monitorizarea ritmului cardiac și a TA din cauza riscului de hipotensiune, de agravare a IC sau bradicardie. Beta-blocantele trebuie să fie utilizate cu precauție pacienților cu IC de gravitate medie din cauza riscului de exacerbare. Aplicarea preparatelor beta-blocante cu timp de acțiune scurt, așa ca esmololul, și monitorizarea invazivă concomitentă a TA pot fi folosite în testarea toleranței la această clasă de medicamente în IC asociată [42].

Blocantele canalelor de calciu, așa ca diltiazemul sau verapamilul, pot fi utilizate în controlul îndelungat al frecvenței cardiace la pacienții la care blocantele beta-adrenergice sunt contraindicate, însă aceste medicamente pot avea și efect inotrop negativ. Administrarea blocantelor canalelor de calciu, în special pe cale intravenoasă, trebuie să fie făcută cu precauție și doar în cazurile în care beta-blocantele sunt contraindicate, deoarece pot provoca hipotensiune severă și pot amplifica reducerea rezistenței vasculare periferice, care este deja joasă în tireotxicoză. Această terapie poate provoca o hipotensiune acută și colaps cardiovascular.

În hipertiroidia asociată cu FA pot fi utilizate și digitalicele. Digoxina trebuie să fie luată în considerație pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu IC decompensată, la care beta-blocantele sau blocantele canalelor de calciu nu pot fi indicate. FA din hipertiroidie de obicei este rezistentă la digitalice, din cauza clearance-ului crescut și descreșterii sensibilității cordului la aceste medicamente, ceea ce duce la necesitatea administrării unor doze în creștere și ma-

jorează riscul toxicității și un răspuns nesatisfăcător la această medicație.

Restabilirea statutului de eutiroidie frecvent se asociază cu restabilirea de ritm sinusal. Într-un studiu efectuat pe 163 de pacienți cu tireotxicoză și FA, 62% dintre ei au revenit în RS după 8-10 săptămâni după obținerea stării de eutiroidie. După 3 luni de tratament tireostatic, doar unii au revenit spontan în RS. Într-un alt studiu, din 256 de pacienți care au fost supuși strumectomiei, 23% au avut FA în perioada preoperatorie. După intervenția chirurgicală, 47% dintre ei au revenit în RS, iar restul au devenit mai receptivi la tratamentul antiaritmie [44]. RS se restabilește mai frecvent la pacienții cu FA persistentă mai tineri de 50 de ani, decât la cei mai în vârstă [45].

Rata revenirii în RS este mai mică la vârstnici, la cei cu FA de lungă durată, cu patologii structurale ale cordului și dilatare de AS. Cardioversia electrică sau farmacologică poate fi aplicată bolnavilor la care se menține FA, în pofida revenirii în eutiroidie. Încercarea de restabilire electrică a ritmului nu trebuie întreprinsă înainte de restabilirea eutiroidiei, deoarece menținerea RS este imposibilă atât timp cât se menține hipertiroidia. În lipsa revenirii spontane a RS, trebuie încercată cardioversia electrică sau chimică, dar numai după ce pacientul revine în eutiroidie și primește tratament anticoagulant optimal. Anticoagularea trebuie continuată încă 4 săptămâni după cardioversia reușită. Antiaritmicele din clasa I (IA – quini-dina și procainamida, IC – flecainida și propafenona) sau clasa III (amiodarona, dofetilida, ibutilida) pot fi folosite în cardioversia farmacologică, iar monitorizarea electrocardiografică trebuie efectuată timp de 48-72 de ore după inițierea terapiei.

Astfel, problema FA în hiperfuncția glandei tiroide rămâne o problemă în dezbatere, deoarece:

- ponderea ei este în creștere, fiind în raport direct cu rata patologiilor tiroidiene;
- micșorează calitatea vieții și duce la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare și tromboembolice;
- majorează mortalitatea de cauză cardiovasculară.

Bibliografie

1. Perlemuter L., Thomas J.L., *Endocrinologie*. Masson, Paris, 2003.
2. Zbranca E., *Ghid de diagnostic și tratament al bolilor endocrine*. București: Polirom, 2007.
3. Abe T., Suzuki T., Unno M., et al., *Thyroid hormone transporter: recent advances*. Trends Endocrinol Metab., 2002; 13: 215-220.
4. Heeringa J., Hoogendoorn E.H., Van Der Deure W.M. et al., *High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Arch. Intern. Med., 2008; 168(20): 2219-2224.

5. Mentzer R.M., Lasley R.D., Jessel A. et al., *Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection*. Ann. Thorac. Surg. 2003; 75: S700–S708.
6. Klein I., Ojamaa K., *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. N. Engl. J. Med., 2001; 344: 501–509.
7. *Stroke prevention in atrial fibrillation investigators 1992 Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I. Clinical features of patients at risk*. Ann. Intern. Med., 1992; 116: 1–5.
8. Parle J.V., Maisonneuve P., Scheppard M.C. et al., *Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low*.
9. Klein I., Levey G.S., *The cardiovascular system in thyrotoxicosis*. Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner, Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 596–604.
10. Auer J., Scheibner P., Mishe T. et al., *Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation*. Am. Heart J., 2001; 142: 838–842.
11. Forfar J.C., Miller H.C., Toft A.D., *Occult thyrotoxicosis: a reversible cause of "idiopathic" atrial fibrillation*. Am. J. Cardiol., 1979; 44: 9–12.
12. Prisant L.M., Gujral J.S., Mulloy A.L., *Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension*. J. Clin. Hypertens., 2006; 8: 596–599.
13. Krahn A.D., Klein G.J., Kerr C.R. et al., *How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation?* Arch. Intern. Med., 1996; 156: 2221–2224.
14. Kahaly G.J., Nieswandt J., Mohr-Kahaly S., *Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly*. Thyroid, 1998; 8: 1165–1169.
15. Ronnov-Jensen V., Kirkegaard C., *Hyperthyroidism—a disease of old age?* Br. Med. J., 1973; 1: 41–43.
16. Agner T., Almdal T., Thorsteinsson B. et al., *A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis*. Dan. Med. Bull., 1984; 31: 157–159.
17. Iwasaki T., Naka M., Hiramatsu K. et al., *Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease*. Cardiology, 1989; 76: 10–17.
18. Mohacs A., Worum F., Lorincz I., et al. *Incidence of rhythm disorders in hyperthyrosis with special respect of old age form*. Acta Med.Hung., 1990; 47: 21–29.
19. Danzi S., Klein I., *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. Minerva Endocrinologica, 2004; 29: 139–150.
20. Danzi S., Dubon P., Klein I., *Effect of serum T₃ on the regulation of cardiac gene expression: role of histone acetylation*. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2005; 289: 1506–1511.
21. Paidas S., Karademir M., Kocak M. et al., *Peripheral blood findings in thyrotoxicosis*. Journal of Islamic Academy of Sciences, 1991; 4: 323–325.
22. Rush J., Danzi S., Klein I., *Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy*. The Endocrinologist, 2006; 16: 279–285.
23. Osman F., Franklyn J.A., Holder R.L. et al., *Cardiovascular symptoms and cardiac rate and rhythm abnormalities improve with treatment in patients with hyperthyroidism*. J. Am. Coll. Cardiol., 2007; 49: 71–81.
24. Marvisi M., Zambrelli P., Brianti M. et al., *Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy*. Eur J. Intern. Med., 2006; 17: 267–271.
25. Paran Y., Nimrod A., Goldin Y. et al., *Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis*. Resuscitation, 2006; 69: 339–341.
26. Schmidt-Ott U.M., Ascheim D.D., *Thyroid hormone and heart failure*. Curr Heart Fail Rep., 2006; 3: 114–119.
27. Choi Y.H., Chung J.H., Bae S.W. et al., *Severe coronary artery spasm can be associated with hyperthyroidism*. Coron Artery Dis., 2005; 16: 135–139.
28. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C. et al., *Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure*. Am. J. Med., 2005; 118: 132–136.
29. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules 2006 American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 2006; 12: 63–102.
30. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al, *Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management*. J. Am. Med. Assoc., 2004; 291: 228–238.
31. Singer D. E., Albers G.W., Dalen J.E. et al., *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy*. Chest, 2004; 126: 429S–456S.
32. Dorr M., Robinson D.M., Wallaschofski H. et al., *Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2006; 91: 530–534.
33. Dorr M., Wolf B., Robinson D.M. et al., *The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2005; 90: 673–677.
34. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L., *Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study*. Arch. Intern. Med., 2004; 164: 1675–1678.
35. Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al., *Thyroid function and carotid wall thickness*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2004; 89: 2145–2149.
36. Van Den Beld A.W., Visser T.J., Feelders R.A. et al., *Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2005; 90: 6403–6409.
37. Gussekloo J., Van Exel E., de Craen A.J. et al., *Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age*. JAMA, 2004; 292: 2591–2599.
38. Osman, F, Gammage, MD, Sheppard, MC, et al. *Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace?* J. Clin. Endocrinol Metab., 2002; 87: 963–967.
39. Hall P., Lundell G., Holm L.E., *Mortality in pa-*

tients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol*, 1993; 128: 230–234.

40. Batcher E.L., Tang X.C., Singh B.N. et al., *Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation*. *Am. J. Med.*, 2007; 120 (10): 880–85.

41. Cooper D.S., *Antithyroid drugs*. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 905–917.

42. Klein I., Becker D.V., Levey G.S., *Treatment of hyperthyroid disease*. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 121: 281–288.

43. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G. et al., *Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism*. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 2002; 87: 968–974.

44. Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N. et al., *Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state*. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 903–6.

45. Fierro N., Gonnella C., Pietropaolo L. et al., *Atrial fibrillation and hyperthyroidism: results after thyroidec-tomy*. *G. Chir.*, 2002; 23(11-12): 431–433.

Rezumat

Prevalența FA la pacienții cu hipertiroidie variază între 2% și 20%, în funcție de vârstă, sex și patologia cardiovasculară asociată. Hormonii tiroidieni exercită o influență puternică asupra generării impulsului electric prin creșterea vitezei depolarizării sistolice și celei diastolice, micșorarea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare în miocardul atrial și în nodul atrio-ventricular, ceea ce formează un substrat pentru declanșarea aritmiei. FA din tireotoxicoză se complică cu accident vascular cerebral ischemic în 10-15% cazuri. Necesitatea administrării tratamentului antitrombotic pacienților cu FA și hipertiroidie nu este pe deplin studiată, dar în prezent se consideră că decizia aplicării acestei terapii trebuie să fie luată în baza prezenței factorilor de risc tromboembolic. Numeroase studii au demonstrat o mortalitate crescută de aproximativ 2 ori printre pacienții cu FA și hipertiroidie, în special de cauze cardiacă și cerebrovasculară.

Summary

Atrial fibrillation occurs in 2-20% of patients with hyperthyroidism. Thyroid hormone contributes to arrhythmogenic activity by altering the electrophysiological characteristics of atrial myocytes by shortening the action potential duration, enhancing automaticity and triggered activity in the pulmonary vein cardio myocytes. Hyperthyroidism results in excess mortality from increased incidence of circulatory diseases and dysrhythmias. Incidence of cerebral embolism is more in hyperthyroid patients with atrial fibrillation. The use of anticoagulative agents to prevent thromboembolic sequelae of thyrotoxic atrial fibrillation is controversial.

Резюме

Мерцательная аритмия возникает у 2-20% пациентов с гипертиреозом. Тиреоидные гормоны способствуют возникновению аритмогенной деятельности, изменяя электрофизиологические характеристики кардиомиоцитов предсердий путем сокращения продолжительности потенциала действия, повышения автоматизма и триггерной активности в кардиомиоцитах легочной вены. Гипертиреоз приводит к превышению смертности из-за увеличения числа сосудистых патологий и аритмий. Количество церебральных тромбоэмболий у больных с гиперфункцией щитовидной железы также увеличено.

INSULINOREZISTENȚA LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI INFLUENȚA AGONIȘTILOR RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI I₁

Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Georgeta Mihalache*, dr. în medicină, asist. univ.; *Viorica Ochișor*, dr. în medicină, conf. univ.; *Marcel Abraș*, doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În țările economic dezvoltate, hipertensiunea arterială (HTA) afectează 15-37% din populația adultă și 50% din populația de peste 60 de ani [1]. În Republica Moldova, conform rezultatelor studiului CINDI, prevalența HTA la persoanele cu vârstele cuprinse între 25 și 64 de ani constituie cca 30%, însă numărul cazurilor înregistrate conform statisticii republicane este mult mai mic [3]. În România prevalența HTA la nivel național este de 40%. Astfel, patru din zece adulți suferă de HTA și mai mult de jumătate dintre ei sunt pacienți nou diagnosticați [3]. OMS estimează că în lume sunt 600 milioane de persoane cu HTA, care prezintă risc de evenimente cardiace, accidente cerebrale acute și insuficiență cardiacă [1]. Anomaliile metabolice, precum intoleranța la glucoză și dislipidemia, sunt comune pacienților cu HTA și au un rol important în patogeneza și complicațiile HTA. Insulinorezistența (IR) este cheia de legătură dintre HTA și dereglările metabolice asociate acesteia. Aproximativ 50% de hipertensivi sunt insulinorezistenți [4].

Tratamentul pacienților cu HTA și IR prezintă unele dificultăți, deoarece trebuie axat nu numai pe elementul antihipertensiv, ci și pe cel insulinorezistent. Ca preparate antihipertensive sunt utilizați și agoniștii receptorilor imidazolinici I₁. Preparatele din această grupă, fiind simpatolitice de generația a III-a,

sunt antihipertensive cu acţiune centrală. O particularitate de bază a agoniştilor receptorilor imidazolinici I₁ constă în faptul că pe lângă efectul antihipertensiv, are loc şi diminuarea IR, ca urmare a creşterii sensibilităţii ţesuturilor periferice la insulină [5].

Materiale şi metode

A fost efectuat un studiu clinic comparative, fără lot-martor (studiu cu permutări încrucişate, în care subiectul este propriul său martor), deschis (pacienţii cunosc tratamentul administrat). În studiu au fost incluşi 121 de pacienţi cu HTA, cu vârsta medie de 49,6±1,04 ani. HTA esenţială a fost diagnosticată conform recomandărilor Societăţii Europene de Cardiologie [6]. Criteriul principal de includere în studiu a fost HTA de gradele I-II. Au fost luate în consideraţie următoarele criterii de excludere: HTA severă (gr. III), insuficienţa cardiacă cronică (cl. III-IV NYHA), angina pectorală, infarctul miocardic acut, aritmiile severe, boala cerebrovasculară de tip ischemic sau hemoragic şi diabetul zaharat (DZ) tip 2, tratat cu insulină. Astfel, 80 de pacienţi au corespuns criteriilor respective, care ulterior au fost evaluaţi conform unor metode selective. Iniţial, concomitent cu anchetarea şi examenul clinic standard al bolnavilor, a fost apreciată glicemia bazală (GB). Pacienţii cu GB <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) au trecut testul de toleranţă la glucoza orală (TTGO). În funcţie de rezultatele TTGO, ei au fost divizaţi în trei grupuri: 1) DZ tip 2 [dacă la 2 ore glucoza a fost ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)], 2) toleranţă alterată la glucoză (TAG) [dacă la 2 ore glucoza a fost ≥7,8 mmol/l (≥140 mg/dl) şi <11,1 mmol/l (<200 mg/dl)], 3) glicemie bazală modificată (GBM) [dacă GB≥6,1 mmol/l şi <7,0 mmol/l şi glucoza la 2 ore <7,8 mmol/l (<140 mg/dl)]. Ulterior, pacienţilor nondiabetici li s-a apreciat insulina ultrasenzitivă şi indicele HOMA_{IR}.

În etapa de tratament al studiului au fost incluşi toţi cei 80 de pacienţi hipertensivi de gr. I-II, care corespundeau criteriilor de includere în studiu. Bolnavii au folosit un preparat din grupul agoniştilor receptorilor imidazolinici I₁ – moxonidine (physiotens 0,2 mg, „Solvay Pharmaceuticals”). După 8 săptămâni de tratament, s-au prezentat pentru reevaluare 51 (63,7%) dintre cei 80 de pacienţi incluşi în studiu. Evaluarea repetată a inclus examenul-standard, GB, insulinemia bazală şi calcularea indicelui HOMA_{IR}.

Examenul clinic a inclus evaluarea clasică a pacientului, inclusiv aprecierea particularităţilor sistemelor cardiovascular, digestiv, pulmonar, endocrin şi ale altor sisteme de organe, determinarea datelor antropometrice, indicilor hemodinamici. *Glicemia* bazală (GB) a fost apreciată prin metoda de glucozooxidare (DZ tip 2 diagnosticat dacă glicemia a jeun ≥7,0 mmol/l (126 mg/dl)). *Testul de toleranţă la glucoza*

orală (TTGO) a constat în recoltarea unei glicemii bazale şi apoi ingestia timp de 3-5 min. a 75 g glucoză anhidră dizolvată în 250-300 ml apă. La 2 ore după aceasta, s-a recoltat a doua glicemie. *Insulina ultrasenzitivă*, s-a apreciat prin metoda chemiluminiscentă, sistem “ACCESS” (analiză imunoenzimatică pentru determinarea cantitativă a nivelului seric sau plasmatic al insulinei cu ajutorul substratului chemiluminiscent Lumi-Phos 530). Ulterior s-a apreciat indicele HOMA_{IR} (Homeostasis Model Assesment for Insulinoreistence), care s-a calculat prin formula:

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \frac{\text{IB} \times \text{GB}}{22,5}; \text{ unde: HOMA}_{\text{IR}} - \text{indicele}$$

HOMA_{IR}, IB – insulina bazală (µIU/ml), GB – glicemia bazală (mmol/L). Pacienţii au fost consideraţi insulinorezistenţi la o valoare a insulinei bazale >12,2 µIU/ml sau a indicelui HOMA_{IR} >2,5.

Analiza statistică a rezultatelor: datele investigaţiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variaţională şi corelaţională.

Rezultate. Estimând indicii metabolismului glucidic pentru pacienţii lotului general, la 30 (37,5%) hipertensivi s-a constatat grad diferit de modificări ale spectrului glucidic: astfel, 15 pacienţi (18,8%) au prezentat DZ tip 2, 13 (16,3%) au manifestat TAG, 2 (2,5%) pacienţi – GBM. 50 (62,4%) de bolnavi hipertensivi au manifestat reglare normală a glucozei. Valorile medii ale GB pentru pacienţii lotului general au constituit 5,29±0,2 mmol/l. Analizând unii indici ai IR, s-a constatat că valoarea medie a insulinei ultrasenzitive bazale pentru pacienţii hipertensivi nondiabetici a fost de 9,16±0,56 µIU/ml. În contextul HI şi IR, 17 (26,2%) hipertensivi nondiabetici au arătat valoarea insulinei ultrasenzitive ≥12,2 µIU/ml, iar 19 (29,2%) pacienţi hipertensivi nondiabetici au avut valori ale indicelui HOMA_{IR} >2,5. Dacă la aceşti pacienţi s-au asociat cei cu DZ tip 2 (15 (18,8%)), atunci 32-34 (45,0%-48,0%) din numărul total au manifestat IR.

În urma administrării tratamentului cu moxonidine pe o perioadă de 2 luni pacienţilor hipertensivi, a fost analizat impactul preparatului asupra unor indici ai IR, comparându-se dinamica valorilor acestor indici. În acest context, s-a studiat dinamica valorii medii a insulinei ultrasenzitive în lotul de pacienţi hipertensivi nondiabetici la etapa iniţială de tratament versus etapa finală (2 luni de administrare a preparatului): 9,16±0,56µIU/ml vs 8,09±0,56 µIU/ml, diferenţa statistică fiind semnificativă (p<0,05). Comparând valoarea medie a HOMA_{IR} pentru pacienţii lotului la etapa iniţială vs etapa finală, s-a constatat o diminuare a indicelui IR: 1,94±0,13 vs 1,69±0,13, diferenţa statistică fiind semnificativă (p<0,05). Valoarea me-

die a GB pentru bolnavii hipertensivi nondiabetici s-a modificat statistic nesemnificativ: $5,29 \pm 0,18$ mmol/l (etapa inițială) vs $5,03 \pm 0,13$ mmol/l (etapa finală) ($p > 0,05$).

Discuții

Asocierea IR și hiperinsulinemiei (HI) cu HTA rămâne a fi controversată. A fost înaintată ipoteza că HI și/sau IR poate juca un rol important în etiologia HTA, prin stimularea sistemului nervos simpatic și eliberarea sporită a noradrenalinei, majorarea retenției renale de sodiu, prin stimularea reabsorbției la nivelul distal al nefronului, modularea transportului de cationi, inducerea hipertrofiei celulelor musculare netede ale vaselor, crescând expresia angiotenzinogenului de către țesutul adipos și tonusul vascular, prin reducerea biovalabilității NO, ca urmare a stresului oxidativ crescut [7]. Unii autori sugerează că HTA poate cauza IR prin obstrucția vaselor mici, indusă de hipertrofia capilară, reducând fluxul sangvin, alterând livrarea insulinei către celulele musculare. În contextul controverselor este de notat că infuzia acută de insulină manifestă un efect vasodilatator și hipotensiv [7].

Pentru măsurarea cantitativă a IR în HTA, au fost efectuate mai multe încercări. În acest sens, metoda de *glucose clamp* este considerată „standardul de aur” în sensul măsurării directe a sensibilității insulinice, metodă care furnizează date cantitative despre sensibilitatea insulinică la nivelurile hepatic și periferic. Procedura necesitând condiții speciale de laborator, fiind și costisitoare este impracticabilă pe o scară largă în studii populaționale. Cu toate aceste inconveniente, Lind et al., utilizând *euglycemic clamp* la pacienți hipertensivi fără antecedente de DZ sau hiper-glicemie bazală, au constatat 27% de subiecți insulinorezistenți. [8]. Asocierea dintre IR și HTA a fost confirmată prin studiul IRAS [9]. Laakso M. et al., Hanson RL et al. au raportat că insulina bazală corelează semnificativ cu IR, sugerând utilizarea acesteia drept marker-surogat al IR [10]. Astfel, insulina bazală se prezintă ca un marker-surogat calitativ, simplu, ieftin și de încredere al insulinorezistenței.

În această ordine de idei, a fost cercetat și un alt indice indirect al IR, calculat printr-o formulă simplificată sau printr-un program pe calculator – $HOMA_{IR}$ [10]. Lansang et al. au demonstrat o corelare semnificativă între *glucose clamp* și $HOMA_{IR}$ la pacienții hipertensivi și a sugerat utilizarea indexului $HOMA_{IR}$ în calitate de marker-surogat al IR. În ceea ce privește pacienții insulinorezistenți, numeroase studii indică diferite valori ale insulinei bazale, precum și ale $HOMA_{IR}$ [10]. În studiul nostru, pacienții au fost considerați insulinorezistenți la o valoare a insulinei bazale $> 12,2$ μ IU/ml, iar pentru $HOMA_{IR} > 2,5$. Zavorani

et al. au estimat că ~50% dintre hipertensivii primar diagnosticați au prezentat HI și, după cum se pare, pot fi considerați insulinorezistenți [11]. Estimând indicii metabolismului glucidic pentru bolnavii din lotul general, la 37,5% pacienți hipertensivi s-au constatat diferite grade de modificări ale spectrului glucidic: astfel, 18,8% pacienți au prezentat DZ tip 2, 16,3% – TAG, 2,5% pacienți – GBM. Din lotul general, 26,2% hipertensivi au avut valoarea insulinei ultrasenzitive $\geq 12,2$ μ IU/ml. Dintre bolnavii lotului general, 29,2% au manifestat indicele $HOMA_{IR} > 2,5$.

Însumând numărul de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2 și cei cu HI sau cu un indice $HOMA_{IR} > 2,5$, vom constata IR respectiv la 45,0%-48,0% hipertensivi, ceea ce constituie o rată mai înaltă comparativ cu numărul de pacienți evaluați prin TTGO: 37,5% hipertensivi, evaluarea insulinemiei bazale și indicelui $HOMA_{IR}$ permițând un screening mai eficient al pacienților insulinorezistenți. Pentru bolnavii hipertensivi în asociere cu modificări metabolice (DZ tip 2, dislipidemie), este importantă administrarea tratamentului care ar îmbunătăți sau, cel puțin, n-ar influența statutul metabolic. Capacitatea moxonidinei de a crește sensibilitatea la insulină a fost demonstrată în numeroase studii clinice [12].

Astfel, un studiu efectuat pe 77 de pacienți hipertensivi obezi indică majorarea semnificativă a sensibilității la insulină cu 11% (*clamp*-testul euglicemic), cu 21% la pacienții din subgrupul glucozo-rezistent, precum și a glicemiei bazale. Rezultatele unui alt studiu cu durata de 6 luni (moxonidine vs amlodipină), efectuat pe pacienți hipertensivi obezi, indică 23% reducerea nivelului plasmatic al insulinei bazale, precum și ameliorarea indicelui $HOMA_{IR}$ cu 18%, aceste dovezi demonstrând că moxonidine majorează sensibilitatea la insulină [12]. Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb a inclus 200 de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2, tratați cu moxonidine 0,2-0,6 mg/24 ore vs metoprolol 50-150 mg/24 ore, pe parcursul a 12 săptămâni. Rezultatele studiului au indicat în grupul pacienților care au administrat moxonidine reducerea nivelului glicemiei bazale, diminuarea indicelui $HOMA_{IR}$, iar modificarea nivelului Hb glicozilate a fost neesențială [13]. Datele studiului nostru au demonstrat că tratamentul de durată cu moxonidine 0,2 mg/24 ore a ameliorat indicii IR prin reducerea insulinei ultrasenzitive bazale ($9,16 \pm 0,56$ μ IU/ml vs $8,09 \pm 0,56$ μ IU/ml, $p < 0,05$) și diminuarea indicelui $HOMA_{IR}$ ($1,94 \pm 0,13$ vs $1,69 \pm 0,13$, $p < 0,05$).

Concluzii

1. Insulinorezistența, apreciată prin nivelul de insulină ultrasenzitivă și indicele $HOMA_{IR}$, a fost constatată la 48% dintre pacienții cu hipertensiune arterială.

2. Evaluarea insulinemiei bazale și indicelui HOMA_{IR} permite un screening mai eficient al pacienților insulino rezistenți, în comparație cu testul de toleranță la glucoza orală.

3. Tratamentul de durată cu agonistul receptorilor imidazolinici I₁ – moxonidine – s-a manifestat la pacienții hipertensivi nu numai prin acțiune antihipertensivă, ci și prin diminuarea gradului de insulino rezistență.

Bibliografie

1. Morbidity and Mortality Weekly Report, *Vital Signs: Prevalence, Treatment, and Control of Hypertension – United States, 1999-2002 and 2005-2008*. 2011; 60(4):103-108.

2. Popovici M., *Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova*. Curierul medical, 2005; 4:5-10.

3. Jurcuț C., *SEPHAR Studiu de prevalență a hipertensiunii arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România*. Stetoscop, 2007; 60:20-21.

4. Lima N., *Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension*. American Journal of Hypertension, 2009; 22(1):106-111.

5. Koumoutsea D., *Effects of moxonidine on blood pressure, heart rate, lipids and fasting blood sugar in young patients with the metabolic syndrome*. Atherosclerosis, 2008; 9 (1):250.

6. *Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007*. European Heart Journal, 2007; 28 (12):1462-14536.

7. Reaven G., *Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension and Cardiovascular Disease: Similarities and Differences*. Journal of Clinical Hypertension, 2011; 13:238–243.

8. Hwu C., *Measurements of insulin resistance in hypertension: where are we now?* Journal of Human Hypertension, 2007; 21:693-696.

9. Olson N., *Circulating Levels of TNF-α Are Associated with Impaired Glucose Tolerance, Increased Insulin Resistance, and Ethnicity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012; 2011-2155.

10. Keskin M., *Homeostasis Model Assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents*. Pediatrics, 2005; 115 (4):500-503.

11. Lima N., *Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension*. American Journal of Hypertension, 2009; 22 (1):106-111.

12. Fenton C., Keating G., Lyseng-Williamson K.,

Moxonidine: A review of its use in essential hypertension. Drugs, 2006; 66 (4):477-496.

13. Chazova I., Almazov V., Shlyakhto E., *Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin*. Diabetes, Obesity & Metabolism., 2006; 8 (4):456-465.

Rezumat

Au fost selectați 80 de pacienți cu hipertensiune arterială gr. I-II, care au fost evaluați conform unor metode selective: testul de toleranță la glucoza orală, insulina ultrasenzitivă, indicele de insulino rezistență – HOMA_{IR}. Ulterior, pacienților li s-a administrat preparatul din grupul agonștilor receptorilor imidazolinici I₁ – moxonidine 0,2 mg, timp de 8 săptămâni. Rezultatele studiului au constatat că insulino rezistența, apreciată prin nivelul de insulină ultrasenzitivă și indicele HOMA_{IR}, a fost constatată la 48% din pacienții cu hipertensiune arterială gr.I-II. Tratamentul de durată cu agonistul receptorilor imidazolinici I₁ – moxonidine – s-a manifestat nu numai prin acțiunea antihipertensivă, ci și prin diminuarea gradului de insulino rezistență.

Summary

In the study were selected 80 patients with arterial hypertension I-II degree, they were investigated according to certain selective methods: tolerance test to oral glucose, ultrasensitive insulin, insulinoresistant index – HOMA_{IR}. Subsequently, patients administered the medicine from the imidazolinic I₁ receptor agonist group- moxonidine 0,2 mg for 8 weeks. The study results showed that insulinoresistance, appreciated by the level of ultrasensitive insulin and HOMA_{IR} index, was determined to 48% of patients with arterial hypertension I-II degree. Long term treatment with the imidazolinic I₁ receptor agonist medicine – moxonidine acted not only as antihypertensive, but decreasing the insulinoresistance degree as well.

Резюме

В исследовании принимали участие 80 пациентов с артериальной гипертензией I-II степени, которые были исследованы согласно следующим селективным методам: тест толерантности к глюкозе, тест на ультрачувствительный инсулин и индекс инсулинорезистентности – HOMA_{IR}. Пациенты получали препарат из группы агонистов имидазолиновых рецепторов I₁ – моксинодин 0,2 мг в течение 8 недель. Результаты исследования показали, что инсулинорезистентность, выявленная на основе определения уровня ультрачувствительного инсулина и индекса HOMA_{IR}, была определена у 48% пациентов с артериальной гипертензией I-II степени. Проведенная длительная терапия агонистом имидазолиновых рецепторов I₁ – моксинодином, показала не только антигипертензивный эффект, но и снижение инсулинорезистентности.

NEBIVOLOLUL ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU SINDROM METABOLIC: EFECTE HEMODINAMICE ȘI METABOLICE

Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Viorica Ochișor*, dr. în medicină, conf. univ., *Georgeta Mihalache*, dr. în medicină, asist. univ., *Marcel Abraș*, doctorand, USMF "Nicolae Testemițanu"

Introducere

Sindromul metabolic (SM) presupune condiția clinică care reunește o diversitate de alterări metabolice, ce impun un risc cardiovascular crescut prin debutul și progresia proceselor aterosclerotice vasculare [3]. SM reprezintă un concept modern care determină numeroase cercetări, trezește discuții, controversate, adică este în continuă mișcare. Patologia constă în afectarea vasculară prin disfuncție endotelială, tulburări hemoreologice, de fibrinoliză urmată de modificări patologice ale vaselor coronariene, cerebrale și periferice [1]. Din aceste considerente, obiectivul principal al terapiei și profilaxiei SM este reducerea riscului cardiovascular. Fiecare dintre componentele SM necesită o abordare specifică, astfel încât influența benefică asupra unei componente să determine ameliorarea celorlalte elemente. Măsurile de tratament și recuperare – atât farmacologice, cât și nefarmacologice – sunt principalele mijloace de intervenție în SM [4].

Utilizarea eficientă a β -adrenoblocanților de generația a III-a, în special a nebivololului, este unul dintre importanțele progrese obținute în tratamentul patologiei cardiovasculare în ultimii ani.

Materiale și metode

A fost efectuat studiul unui lot de 119 pacienți cu hipertensiune arterială (HTA) și obezitate (vârsta medie – $49 \pm 0,6$ ani). Dintre ei au fost selectați 63 de pacienți cu sindrom metabolic (grupul I) și 56 de pacienți au constituit lotul de control (grupul II). Criteriul de includere în grupul de studiu a fost HTA de gradele I-II, asociată cu obezitatea. Criterii de excludere au fost considerate HTA severă, hipo- și normoponderitatea, angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă cronică avansată (gr. III-IV NYHA) și aritmiile severe.

S-a efectuat anchetarea pacienților, examinarea clinică, aprecierea gradului de obezitate, criteriul căreia a fost indicele masei corporale (IMC) ≥ 30 kg/m². A fost determinată circumferința abdominală (CA), fiind considerată obezitate abdominală dacă $A \geq 102$ cm la bărbați și $CA \geq 88$ cm la femei. Monitorizarea

tensiunii arteriale sistolice (TAS), tensiunii arteriale diastolice (TAD) și frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) a fost efectuată de 8 ori pe zi, cu intervale de o oră.

Sindromul metabolic a fost stabilit conform criteriilor NCEP/ATP III, în prezența a minimum 3 dintre următoarele 5 criterii de diagnostic: HTA (TAS ≥ 130 mmHg, TAD ≥ 85 mmHg sau administrarea tratamentului antihipertensiv); hiperglicemie (glicemia bazală $\geq 5,6$ mmol/l); hipertrigliceridemie (TG $\geq 1,7$ mmol/l sau administrarea fibraților sau acidului nicotinic); reducerea valorilor lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL-C $< 1,0$ mmol/l pentru bărbați și $< 1,3$ mmol/l pentru femei); obezitatea abdominală (CA ≥ 102 cm la bărbați și ≥ 88 cm la femei) [6].

Modificările spectrului glucidic au fost apreciate în funcție de valorile glicemiei bazale, rezultatele valorilor testului oral de toleranță la glucoză (TTGO), indicii insulinei imunoreactive și ai peptidei-C serice bazale și după TTGO.

Indicii lipidici au fost determinați după 12 ore de pauză alimentară, dimineața. A fost apreciat colesterolul total (C-T), HDL-C, colesterolul de densitate joasă (LDL-C) și nivelul trigliceridelor, coeficientul aterogen și raportul C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C. Indicii lipidici au fost evaluați în ambele loturi inițial și pe fundalul tratamentului cu nebivolol (nebilet – „Berlin-Chemie Menarini Group”), β -adrenoblocant de generația a III-a, în doză de 5 mg/zi timp de 3 luni. Indicii hemodinamici și valorile metabolismului lipidic au fost evaluate inițial, peste o lună și peste 3 luni de monoterapie.

Rezultate obținute

În urma evaluării s-a constatat că valorile TAS în lotul cercetat au constituit $156,1 \pm 0,9$ mmHg, valorile TAD au fost de $94,8 \pm 0,56$ mmHg și FCC a constituit $77,8 \pm 0,65$ b/min. Deosebiri discrete s-au remarcat în valorile TAS la pacienții cu SM (grupul I), precum și la cei din grupul de referință (grupul II) ($156,1 \pm 1,3$ vs $156,04 \pm 1,2$; $p > 0,05$). Deosebiri evidente nu s-au observat nici în nivelul TAD ($94,1 \pm 0,9$ vs $95,5 \pm 0,6$; $p > 0,05$), nici în valorile FCC ($78,0 \pm 0,89$ vs $77,6 \pm 0,99$; $p > 0,05$) în ambele grupuri de pacienți.

Evaluarea metabolismului lipidic la pacienții hipertensivi obezi a demonstrat că valorile C-T nu se deosebeau semnificativ în ambele grupuri ($5,6 \pm 0,1$ vs $5,4 \pm 0,1$; $p > 0,05$). La bolnavii cu SM s-au notat valori mai mari ale nivelului de LDL-C ($4,4 \pm 0,1$ vs $3,99 \pm 0,1$; $p < 0,05$) și TG ($2,7 \pm 0,1$ vs $1,8 \pm 0,1$; $p < 0,001$). Coeficientul de aterogenitate, de asemenea, a avut valori mai sporite la pacienții cu SM (grupul I) ($8,96 \pm 0,6$ vs $5,4 \pm 0,4$; $p < 0,001$). În același timp, valorile HDL-C au fost mai scăzute la acest grup de pacienți ($0,7 \pm 0,05$ vs $1,01 \pm 0,05$; $p < 0,001$).

Determinând raportul LDL-C/HDL-C, am depistat predominarea valorilor mai înalte la pacienții cu SM ($7,9 \pm 0,5$ vs $4,9 \pm 0,4$; $p < 0,001$), comparativ cu cei fără SM. Valoarea raportului > 5 este un indice al aterogenității și are un rol esențial în dezvoltarea cardiopatiei ischemice.

Indici similari au fost observați și după calcularea raportului C-T/HDL-C ($9,96 \pm 0,6$ vs $6,4 \pm 0,4$; $p < 0,001$) (figura 1).

Evaluarea spectrului lipidic la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea a relatat valori avansate ale LDL-C, trigliceridelor și nivel scăzut al HDL-C, însoțite de valori sporite ale coeficientului de aterogenitate și ale raporturilor C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C la pacienții cu SM, ceea ce presupune un risc cardiovascular crescut prin inițierea și perpetuarea procesului aterosclerotic inflamator-degenerativ în patul coronarian, urmat de consecințele acestuia.

În rezultatul tratamentului cu nebivolol 5 mg, administrat timp de 3 luni pacienților cu HTA în asociere cu obezitatea s-a observat reducerea importantă a valorilor hemodinamice. Astfel, după testul acut valorile TAS s-au redus cu $7,8 \pm 0,3$ mmHg. Monitorizarea nivelului TAS în urma tratamentului cu durata de o lună a demonstrat reducerea acesteia cu $15,2 \pm 0,4$ mmHg comparativ cu nivelul inițial. Tratamentul cu durata de 3 luni al pacienților lotului studiat a relevat scăderea valorilor TAS cu $18,3 \pm 0,6$ mmHg. Astfel, valorile TAS în urma testului acut s-au redus cu $7,4 \pm 0,3$ în grupul I și cu $8,4 \pm 0,5$ în grupul II, în comparație cu valorile inițiale. Tratamentul timp de o lună a arătat micșorarea nivelului TAS cu $14,2 \pm 0,5$ în grupul I și cu $16,8 \pm 0,6$ în grupul II. Terapia cu durata de 3 luni a demonstrat micșorarea valorilor TAS cu $16,8 \pm 0,6$ în grupul I și cu $20,5 \pm 0,8$ în grupul II.

Modificări benefice au fost observate și în dinamica TAD. Monitorizarea valorilor TAD în testul

acut, după administrarea nebivololului 5 mg, a demonstrat deosebiri certe în comparație cu valorile inițiale ($94,8 \pm 0,6$ vs $90,4 \pm 0,6$; $p < 0,001$) la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea. Deosebiri vădite s-au constatat și după folosirea preparatului timp de o lună ($94,8 \pm 0,6$ vs $85,3 \pm 0,6$; $p < 0,001$). Tratamentul cu durata de 3 luni a redus substanțial valorile TAD, în comparație cu nivelul inițial, în lotul de pacienți cercetat ($94,8 \pm 0,6$ vs $83,9 \pm 0,8$; $p < 0,001$).

Astfel, datele în ansamblu denotă reducerea nivelului TAD după administrarea nebivololului în test acut $4,4 \pm 0,2$ mmHg, după tratamentul cu durata de o lună micșorarea acestora cu $9,2 \pm 0,4$ mmHg, și după 3 luni de terapie – scăderea valorilor TAD cu $11,6 \pm 0,6$ mmHg în comparație cu indicii inițiali. Terapia de durată cu nebivolol a demonstrat modificări benefice și ale FCC la fiecare etapă de tratament, în comparație cu valorile inițiale.

Astfel, după administrarea preparatului în test acut s-a înregistrat o reducere semnificativă a valorilor FCC ($77,8 \pm 0,6$ vs $70,8 \pm 0,5$; $p < 0,001$). Modificări mai marcante s-au observat după o lună de administrare a terapiei ($77,8 \pm 0,6$ vs $66,7 \pm 0,2$; $p < 0,001$). Tratamentul cu nebivolol timp de 3 luni, de asemenea, a dus la modificări pozitive în dinamică ($77,8 \pm 0,6$ vs $64,96 \pm 0,3$; $p < 0,001$).

Toate aceste rezultate ne permit să constatăm că administrarea nebivololului 5 mg în doză unică pe zi, în test acut a redus FCC cu $7,8 \pm 0,4$ b/min, tratamentul cu durata de o lună a arătat scăderea valorilor cu $11,7 \pm 0,5$ b/min și terapia timp de 3 luni a micșorat nivelul FCC cu $13,0 \pm 0,7$ b/min.

În rezultatul administrării nebivololului timp de 3 luni s-au semnalat anumite modificări în spectrul lipidic (figura 2).

Nebivololul folosit în doză unică de 5 mg pe zi timp de 3 luni a determinat reducerea semnificativă a valorilor C-T la pacienții cu SM ($5,6 \pm 0,14$ vs

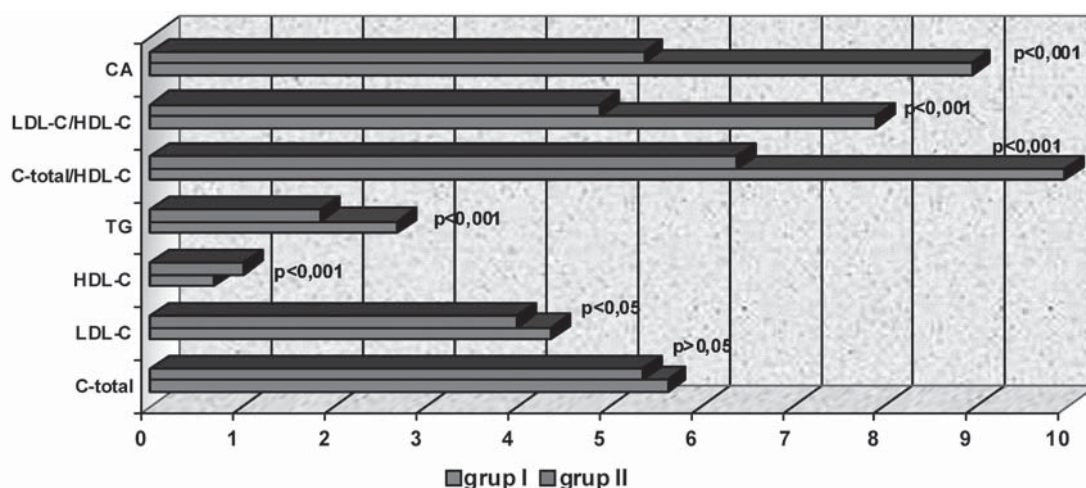


Figura 1. Particularitățile spectrului lipidic la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea.

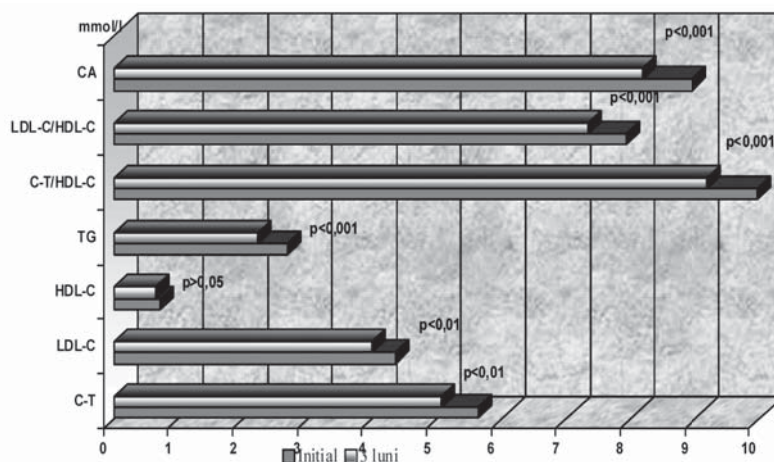


Figura 2. Influența nebivololului în tratamentul de durată asupra spectrului lipidic la pacienții cu sindrom metabolic.

5,1±0,2; p<0,01) și neînsemnată la pacienții din grupul de control (5,4±0,1 vs 4,9±0,2; p>0,05). Analiza valorilor LDL-C a demonstrat o reducere esențială în comparație cu valorile inițiale în grupul I (4,4±0,1 vs 4,0±0,2; p<0,01) și reducerea neînsemnată a acestora în grupul II (4,0±0,1 vs 3,8±0,2; p>0,05). Modificări analogice s-au observat și în dinamica nivelului TG, prin micșorarea lor (2,7±0,1 vs 2,2±1,0; p<0,001) la pacienții cu SM și reducerea mai puțin semnificativă la cei din grupul II (1,8±0,10 vs 1,7±1,0; p>0,05). Nivelul HDL-C pe fundal de tratament nu s-a modificat esențial în grupul I (de la 0,70±0,05 la 0,6±0,05) (p>0,05) și în grupul II (de la 1,01±0,05 la 0,84±0,1 (p>0,05).

Coeficientul de aterogenitate s-a redus la bolnavii cu SM (8,96±0,6 vs 8,2±0,8; p<0,001), în timp ce în grupul fără modificări ale metabolismului glucidic acesta s-a modificat neînsemnat (5,4±0,4 vs 6,0±0,9; p>0,05).

Anumite modificări s-au observat în dinamica raporturilor C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C. Astfel, în grupul cu insulinorezistență s-a observat reducerea valorii raportului C-T/HDL-C (9,96±0,6 vs 9,2±0,8; p<0,001) și a raportului LDL-C/HDL-C (7,93±0,5 vs 7,34±0,7; p<0,001).

Din cele relatate în studiul nostru, s-a observat influența hemodinamică și proprietățile antiaterogene ale nebivololului, eficacitatea cărora sporește odată cu durata tratamentului.

Discuții

În această ordine de idei, putem conchide că studiul efectuat a confirmat eficiența antihipertensivă, acțiunea de durată și acceptabilitatea excelentă a nebivololului la pacienții cu SM. Administrarea de durată a nebivololului a demonstrat o reducere certă a TAS, TAD și FCC.

După cum am relatat, tratamentul cu durata de o

lună cu nebivolol a redus valorile TAS cu 15,2±0,4 mmHg, cel de 3 luni – cu 18,3±0,6 mmHg, nivelul TAD după tratamentul cu durata de o lună s-a redus cu 9,2±0,4 mmHg și după 3 luni – cu 11,6±0,6 mmHg. Nivelul FCC după terapia cu durata de o lună s-a redus cu 11,7±0,5 b/min și după terapia timp de 3 luni – cu 13,0±0,7 b/min.

Particularitatea nebivololului constă în acțiunea sa antihipertensivă treptată, care a atins un nivel maxim după o lună de tratament și mai puțin s-a evidențiat după 12 luni de terapie. Această legitate în acțiunea preparatului se explică prin particularitățile sale farmacologice, și anume prin mecanismul de acțiune vasodilatatoare. Proprietățile vasodilatatoare ale nebivololului sunt rezultatul modulării funcției endoteliale și al eliberării NO. Acest mecanism complex este realizat treptat și, spre deosebire de alte β-adrenoblocante, este însoțit de reducerea rezistenței vasculare periferice [2].

Alte studii relevă că terapia cu nebivolol 5 mg/zi timp de 1 lună a redus nivelul TAS cu 12,6 mmHg și TAD – cu 11,0 mmHg. Administrarea preparatului timp de 12 săptămâni a redus valorile TAS cu 15,7 mmHg, TAD – cu 12,3 mmHg [5].

Studiul efectuat a constatat prezența dislipidemieii în mare măsură la pacienții grupului cu SM, care au demonstrat valori sporite ale LDL-colesterolului, trigliceridelor, scăderea nivelului HDL-colesterolului, însoțite de majorarea coeficientului de aterogenitate și a raporturilor C-T/HDL-colesterol și LDL-colesterol/HDL-colesterol, ceea ce presupune un indice sporit de aterogenitate.

În studiul EGIR s-a demonstrat prevalența trigliceridemieii la pacienții cu insulinorezistență [7]. În studiul PROCAM a fost demonstrată ipoteza că bolnavii cu un profil lipoproteic favorabil aterogenezei au un risc crescut de boală cardiovasculară, riscul

căreia sporeşte odată cu depăşirea nivelului trigliceridemiei > 2,3 mmol/l. De asemenea, s-a relatat că în cazul bărbaţilor de vârstă mijlocie, un raport LDL-C/HDL-C mai mare decât 5 indică apariţia unui eveniment coronarian în 19,2 % cazuri în următorii 8 ani. Asocierea concomitentă a hipertrigliceridemiei sporeşte apariţia evenimentului coronarian la 29,6% [8].

Este importantă acţiunea benefică a nebivololului asupra spectrului lipidic. Administrarea de durată a nebivololului în studiul nostru a redus semnificativ nivelul trigliceridelor şi LDL-colesterolului. Acest moment poate fi explicat prin proprietăţile antiaterogene ale preparatului, eficacitatea cărora se măreşte odată cu durata tratamentului. Date similare au relatat şi alţi autori. Astfel, Ciazov I. E. şi colab., într-un studiu cu durata de 6 luni, au remarcat reducerea semnificativă a trigliceridelor la pacienţii cu sindrom metabolic [9]. Unele studii relatează lipsa modificărilor spectrului lipidic şi celui glucidic în rezultatul tratamentului de durată, altele indică reducerea valorilor trigliceridelor şi ameliorarea metabolismului glucidic, prin reducerea C-peptidei bazale şi a glicemiei după 2 ore de la TTGO [7].

Concluzii

1. În urma efectuării studiului, s-a constatat că influenţa hemodinamică şi proprietăţile antiaterogene ale nebivololului sporesc odată cu durata tratamentului.

2. Tratamentul de durată cu nebivolol 5 mg a redus semnificativ FCC – cu $13,0 \pm 0,7$ b/min, TAS – cu $18,3 \pm 0,6$ mmHg şi TAD – cu $11,6 \pm 0,6$ mmHg.

3. Nebivololul ameliorează starea spectrului lipidic prin reducerea valorilor colesterolului total ($5,6 \pm 0,14$ vs $5,1 \pm 0,2$; $p < 0,01$), LDL-colesterolului ($4,4 \pm 0,1$ vs $4,0 \pm 0,2$; $p < 0,01$) şi trigliceridelor ($2,7 \pm 0,1$ vs $2,2 \pm 1,0$; $p < 0,001$) la pacienţii cu sindrom metabolic.

Bibliografie

1. Agarwal S., Rotter J., Vaidya D., Iorgensen N., Jacobs D., Sibley C., Chen I., Herrington D., *Metabolic Syndrome and Principal Component Analysis: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Circulation. 2010; 122:A9113.
2. Munzel Th., Gori T., *Nebivolol: The Somewhat-Different – Adrenergic Receptor Blocker*. J. Am. Coll. Cardiol., 2009; 54:1491-1499.
3. Despres J., Lemieux J., Bergeron I., Pibarot Ph., Mathieu P., Larose E., Rodes-Caban I., Oliver F., Poirer P., *Abdominal Obesity and the metabolic syndrome: contribution to Global cardiometabolic Risk*. Arterioscler. Throm. Vasc. Biol., 2008;28:1039-1049.
4. Bayturan O., Tuzcu M., Lavoie A., Hu T.Wolski K., Schoenhagen P., Kapadia S., Nissen S., Stephen N., *The metabolic syndrome, its component risk factors and pro-*

gression of Coronary Atherosclerosis. Arch. Intern. Med., 2010; 170 (5): 478-484.

5. Van Nueten L. et al., *Overview of therapeutic efficacy and safety of Nebivolol in the treatment of Hypertension*. JRF. Clinical Research, 1994.

6. Ryden L., Standl E., Bartnic M. et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary*. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes. European Heart Journal, 2007, 28: 88-136.

7. Merchant N., Ferdinand K, Haque T., Umpierrez G. and Khan B., *Effects of nebivolol in obese African Americans with hypertension: marchers of inflammation and obesity in response to exercise-induced stress*. Journal of Human Hypertension, 2011; 25: 196-202.

8. Prakash D., *Hypertension, Dyslipidemia, and Insulin Resistance in Patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating β -Blockers*. The Journal of clinical hypertension, 2011; 13: 52-59.

9. Чазова И. Ратова Л. и др., *Бета адреноблокатор небиволол в новых российских рекомендациях по артериальной гипертензии*. Российский кардиологический журнал, 2008; 4: 56.

Rezumat

A fost efectuat studiul unui lot de 119 pacienţi cu hipertensiune arterială (HTA) şi obezitate (vârsta medie – $49 \pm 0,6$ ani). Dintre ei au fost selectaţi 63 de pacienţi cu sindrom metabolic (grupul I) şi 56 pacienţi au constituit lotul de control (grupul II). Criteriul de includere în grupul de studiu a fost HTA de gradele I-II, asociată cu obezitatea. Criterii de excludere au fost considerate HTA severă, hipotensiunea, normoponderitatea, angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut, insuficienţa cardiacă cronică avansată (gr. III-IV NYHA) şi aritmiile severe. La pacienţii cu SM tratamentul cu durată de 3 luni cu nebivolol 5 mg s-a soldat cu reducerea FCC cu $13,0 \pm 0,7$ b/min, TAS – cu $18,3 \pm 0,6$ mmHg şi TAD – cu $11,6 \pm 0,6$ mmHg, comparativ cu valorile iniţiale. Tratamentul de durată ameliorează starea spectrului lipidic prin reducerea valorilor colesterolului total ($5,6 \pm 0,14$ vs $5,1 \pm 0,2$; $p < 0,01$), LDL-colesterolului ($4,4 \pm 0,1$ vs $4,0 \pm 0,2$; $p < 0,01$) şi trigliceridelor ($2,7 \pm 0,1$ vs $2,2 \pm 1,0$; $p < 0,001$) la pacienţii cu sindrom metabolic.

Summary

It was studied a trial which included 119 patients with arterial hypertension and obesity (mean age $49 \pm 0,6$ years). From them was selected 63 patients with metabolic syndrome (group I) and 56 patients without metabolic syndrome were included in the control group (group II). Inclusion criteria in the study group was arterial hypertension grade I-II associated with obesity. Exclusion criteria were considered arterial hypertension grade III, hypo- and normoponderity patients, unstable angina, acute myocardial infarction, congestive heart failure (grade III-IV NYHA) and severe arrhythmias. The patients with metabolic syndrome that received 3 months Nebivolol 5 mg achieved a reduction of heart rate by $13,0 \pm 0,7$ beats/min,

of systolic blood pressure by $18,3 \pm 0,6$ mmHg and diastolic blood pressure by $11,6 \pm 0,6$ mmHg, comparing with initial values. Long-term treatment ameliorates lipid profile by reducing level of total cholesterol ($5,6 \pm 0,14$ vs $5,1 \pm 0,2$; $p < 0,01$), LDL-cholesterol ($4,4 \pm 0,1$ vs $4,0 \pm 0,2$; $p < 0,01$), and triglycerides ($2,7 \pm 0,1$ vs $2,2 \pm 1,0$; $p < 0,001$) on the patients with metabolic syndrome.

Резюме

Исследование проводилось на 119 больных артериальной гипертензией и ожирением (средний возраст – $49 \pm 0,6$ лет), из них 63 пациентов страдали метаболическим синдромом (I группа) и 56 больных составили контрольную группу (II группа). Критериями включения в исследование были артериальная гипертензия I-II степени и ожирение. Критерием исключения были артериальная гипертензия III степени, гипо- и нормальная масса тела, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (III-IV степени) и тяжелые аритмии. Лечение небивололом в дозе 5 мг в течение 3-х месяцев привело к достоверному снижению частоты сердечных сокращений на $13,0 \pm 0,7$ уд.мин. ($p < 0,001$), систолического артериального давления – на $18,3 \pm 0,6$ мм. рт. ст. ($p < 0,001$) и диастолического артериального давления – на $11,6 \pm 0,6$ мм.рт.ст. ($p < 0,001$). На фоне длительного лечения небивололом, у пациентов с метаболическим синдромом улучшились липидные показатели, наблюдалось уменьшение общего холестерина ($5,6 \pm 0,14$ vs $5,1 \pm 0,2$; $p < 0,01$), холестерина с низкой плотностью ($4,4 \pm 0,1$ vs $4,0 \pm 0,2$; $p < 0,01$) и триглицеридов ($2,7 \pm 0,1$ vs $2,2 \pm 1,0$; $p < 0,001$).

INFLUENȚA MEDICAȚIEI DE DURATĂ CU RAMIPRIL ȘI EPROSARTAN ASUPRA FUNCȚIEI DIASTOLICE ȘI INSULINOREZISTENȚEI LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Diana Sasu, cercetător științific,
Alexandru Carauș, dr. hab. în medicină,
IMSP Institutul de Cardiologie

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă o problemă primordială de sănătate publică, îndeosebi pentru secolul XXI. Pentru studierea mecanismelor de apariție și progresie a HTA și pentru tratamentul ei se alocă resurse umane și materiale enorme. Aceste eforturi sunt justificate, deoarece HTA este un factor major de risc cardiovascular și este considerată ca prima cauză de mortalitate la nivel mondial. Prevalența acestui flagel este în creștere la nivelul populației generale și se mărește continuu, pe măsura avansării în

vârstă și a majorării speranței de viață a populației, cu o pantă ușor mai abruptă în Europa față de America de Nord [2,3,6].

HTA este principala cauză a disfuncției diastolice (DD), având și cea mai mare prevalență. Controlul eficient al valorilor tensiunii arteriale este cel mai important mijloc prin care se poate ameliora sau normaliza funcția diastolică a venticulului stâng (VS), astfel se îmbunătățește prognosticul legat de progresia spre insuficiența cardiacă [4,11].

Conform studiului OLMSTED COUNTY, disfuncția diastolică a fost depistată la 20% din subiecții aparent sănătoși și la mai mult de 45% din pacienții cu HTA sau cardiopatie ischemică [12]. Rezultatele studiilor Cardiovascular Health și STROHG HEART au demonstrat că DD este un factor predispozant al evenimentelor cardiovasculare, iar creșterea nivelului riscului este proporțional cu severitatea disfuncției [1].

HTA, hipertrofia miocardului VS și insulinorezistența (IR) sunt considerați factori de risc independenți pentru patologia cardiovasculară. Insulinorezistența reprezintă fie un factor predictiv sau patogenic, fie un fenomen patologic asociat în numeroase afecțiuni complexe, cum ar fi HTA, diabetul zaharat tip 2, intoleranța la glucoză, obezitatea, sindromul ovarian polichistic, microalbuminuria și alte dereglări. Conform studiilor epidemiologice, IR a fost depistată [5,10]:

- la 90% din populația cu diabet zaharat;
- la 60% din subiecții cu patologii cardiovasculare;
- la 50% din pacienții cu patologia coronariană confirmată;
- la 85% din pacienții cu hipertrigliceridemie și cu HDL – colesterol micșorat.

Inhibitorii enzimei de conversie (IECA II) și antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA II) sunt remedii cu o semnificație majoră, care s-au demonstrat a fi clase terapeutice eficiente în scăderea valorilor TA și în ameliorarea prognosticului în diferite condiții patologice, caracterizate de activarea în exces a sistemului renina-angiotensină-aldosteron: hipertrofia ventriculară stângă, IC congestivă, infarctul miocardic. Elecția IECA II și, în mod special, ARA II pentru tratamentul HTA ar prezenta anumite avantaje față de alte grupe de preparate prin efectul lor pleiotrop.

Eprosartanul este un ARA II, ce se deosebește de ceilalți reprezentanți ai clasei prin mecanismul său dublu de acțiune prin blocarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron, dar și a sistemului nervos simpatic (afinitate sporită către receptorii postsinaptici din terminațiile ganglionare simpatic).

Luând în considerație datele literaturii moderne,

putem constata că rămâne mai puțin studiată influența medicației cu eprosartan, spre deosebire de ramipril, asupra indicilor insulinoresistenței, opinia multor autori fiind neunivocă și controversată. Astfel, toate cele relatate argumentează pe deplin necesitatea de a iniția un studiu comparativ cu IEC ramipril și eprosartan, ce ține de estimarea evoluției parametrilor funcției diastolice și ai insulinoresistenței în tratamentul de durată.

Materiale și metode

Lotul general de studiu a fost format din 114 pacienți (59 femei și 55 bărbați, vârsta medie $52,7 \pm 0,6$ ani), cu HTA gr. II-II, disfuncție diastolică (documentată ecocardiografic), fără condiții clinice asociate. La vizita primară pacientul a semnat consimțământul informat privind obiectivele studiului, metodologia și tratamentul administrat.

Criteriile de includere în grupul de cercetare au fost: hipertensiunea arterială esențială gr. II III, prezența hipertrofiei ventriculului stâng și a disfuncției diastolice (documentată ecocardiografic), glicemia bazală $\leq 6,1$ mmol/l, indicele masei corporale (IMC) $\leq 29,9$ kg/m, prezența insulinoresistenței.

Criteriile de excludere au fost: hipertensiunea arterială secundară, cardiopatia ischemică, tulburările de ritm și de conducere, insuficiența cardiacă cronică cl.f. III-IV NYHA, pericardita, cardiomiopatia hipertrofică, accidentul vascular cerebral, bolile bronhopulmonare obstructive, insuficiența renală, dislipidemiile care necesită tratament cu statine, diabetul zaharat.

Prin metoda aleatorie pacienții au fost divizați în 2 loturi, în funcție de medicația utilizată. Lotul I – 52 pacienți: a fost administrată medicația combinată care a inclus ramipril (5-20 mg/zi; doza medie – $15,3 \pm 1,2$ mg/zi) + indapamid (2,5 mg/zi). Ramiprilul a fost administrat în doza inițială 5 mg/zi, ulterior, la necesitate – cu majorarea până la 20 mg/zi în decurs a 7-14 zile.

Lotul II – 62 pacienți: a fost administrată medicația combinată, care a inclus eprosartan (600-1200 mg/zi; doza medie – $850 \pm 12,4$ mg/zi) + indapamid (2,5 mg/zi). Eprosartanul a fost administrat în doza inițială 600 mg/zi, cu majorarea treptată la 800 mg/zi în decurs a 7-14 zile.

Criteriul de bază în stabilirea dozei terapeutice

eficiente a fost atingerea tensiunii arteriale „țintă” (tensiunea arterială sistolică ≤ 140 mmHg, tensiunea arterială diastolică ≤ 90 mmHg).

În urma administrării ramiprilului, nu au fost situații ce ar ține de reducerea lotului cauzat de intoleranța la preparat, dar pentru atingerea valorilor-țintă ale TA medicația antihipertensivă a fost suplinită cu un antagonist de calciu din grupa dihidropiridinelor canalelor la 5 pacienți. În lotul II valorile-țintă ale tensiunii arteriale nu au fost atinse la 7 pacienți, de aceea terapia antihipertensivă a fost completată cu un antagonist al canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor.

Ulterior au mai fost excluși din studiu 11 pacienți (6 din lotul I și 5 din lotul II), care nu s-au prezentat la examenele medicale în dinamică. În final, lotul I a fost format din 41 de pacienți, cu limitele de vârstă 39-63 ani (vârsta medie – $52,9 \pm 0,68$ ani). Lotul II a fost format din 50 de pacienți, cu limitele de vârstă 26-65 ani (vârsta medie – $52,1 \pm 1,05$ ani) (vezi tabelul).

Pacienții au fost evaluați în dinamică la etapele 3, 6, 9, 12 luni de tratament. La toți pacienții s-a realizat: anchetarea, examenul clinic general, antropometria, analiza generală a sângelui și urinei, analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, bilirubina generală, bilirubina directă și cea indirectă), spectrul lipidic (colesterolul total, HDL-lipoproteinele cu densitate înaltă, LDL-lipoproteinele cu densitate joasă, nivelul trigliceridelor), ionograma, glicemia bazală, testul de toleranță la glucoza orală, insulinemia bazală, probele funcționale renale, proteinuria diurnă, radiografia toracică cu aprecierea indexului cardiotoracic, examenul electrocardiografic (ECG) în repaus, monitorizarea ambulatorie automată a TA, frecvența contracțiilor cardiace, ecocardiografia-doppler (ECOCDG).

Insulinoresistența a fost calculată în baza indicelui $HOMA_{IR}$. Pacienții au fost considerați insulinoresistenți la o valoare a indicelui $HOMA_{IR} > 2,5$ (Matthews D.).

Evaluarea ecocardiografică Doppler a disfuncției diastolice a fost realizată pe baza fluxului transmitral. Au fost apreciați următorii parametri: E-unda de umplere ventriculară rapidă (mm/s), A-umplerea sistolică atrială (mm/s), raportul E/A, timpul de decelerare (DT, m/sec.), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV, msec.).

Caracteristica clinică a pacienților la momentul inițierii studiului

Lot	Vârsta (ani)	Durata maladiei (luni)	Istoric familial de HTA	Bărbați	Femei	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Lot I (n=41)	$52,9 \pm 0,68$	$12,3 \pm 0,5$	18	19(40,4%)	28(59,6%)	$198,9 \pm 3,1$	$107,4 \pm 1,12$
Lot II (n=50)	$52,1 \pm 1,05$	$14,1 \pm 0,7$	23	24(43,7%)	31(56,3%)	$195,4 \pm 2,28$	$104,5 \pm 1,05$

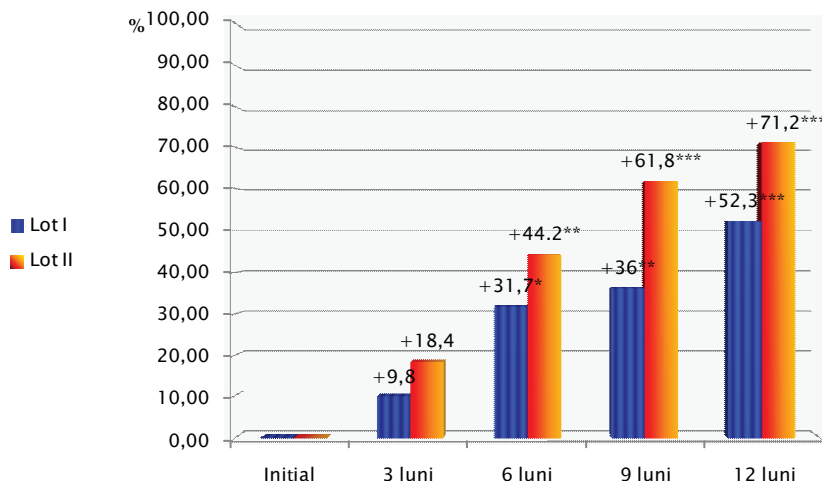
Rezultate

În pofida repartiției aleatorii a pacienților pentru remediul administrat, loturile au fost comparabile la toate compartimentele. Astfel, după parametrii funcției diastolice pacienții au fost repartizați: în lotul I raportul E/A a avut o medie de $0,82 \pm 0,01$ și $0,76 \pm 0,03$ în lotul II ($p > 0,05$), timpul de decelerare (TD) a constituit în lotul I – $224,0 \pm 2,3$ msec. versus $228,3 \pm 3,4$ msec. în lotul II ($p > 0,05$); timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) – $123,8 \pm 1,5$ msec. vs $120,0 \pm 1,2$ msec în loturile I și II respectiv. Valoarea medie a indicelui $HOMA_{IR}$ a fost $3,3 \pm 0,0$ pentru lotul I și $3,35 \pm 0,04$ pentru lotul II ($p > 0,05$).

La etapa de monitorizare de 3 luni, a fost înregistrată următoarea dinamică a parametrilor funcției diastolice (lotul I versus lotul II): a crescut raportul E/A cu $9,8\%$ (de la $0,82 \pm 0,01$ la $0,9 \pm 0,02$) versus $18,4\%$ (de la $0,76 \pm 0,03$ la $0,91 \pm 0,03$); s-a redus timpul de re-

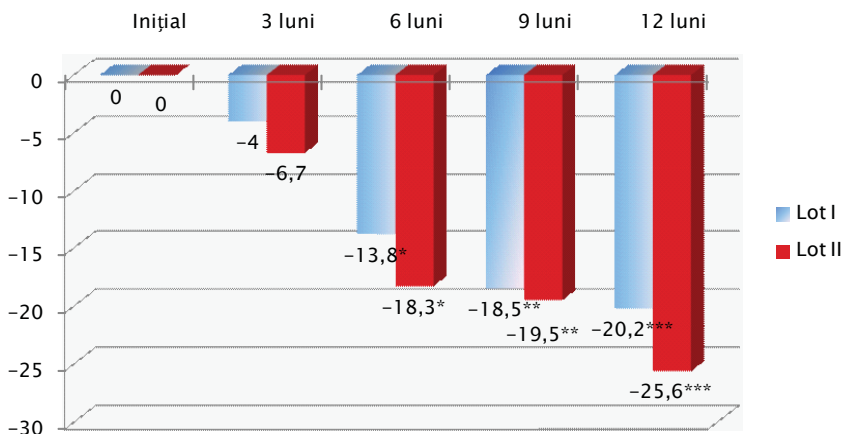
laxare izovolumetrică (TRIV) cu $4,0\%$ (de la $123,8 \pm 1,3$ la $117,1 \pm 1,2$ msec.) versus $6,7\%$ (de la $129,7 \pm 1,2$ la $120,9 \pm 1,9$); s-a micșorat timpul de decelerație (TD) cu $3,1\%$ (de la $224,0 \pm 2,3$ la $217 \pm 2,6$) versus $4,0\%$ (de la $228,3 \pm 3,4$ la $219 \pm 4,3$), $p > 0,05$. Tendința de ameliorare a funcției diastolice la această etapă a fost condiționată, după toată probabilitatea, și de reducerea indicelui $HOMA_{IR}$ cu $1,8\%$ (de la $3,3 \pm 0,06$ la $3,24 \pm 0,05$) la tratamentul cu IEC a AII ramipril și $3,8\%$ (de la $3,35 \pm 0,04$ la $3,21 \pm 0,06$) la administrarea ARA II-eprosartan (figurile 1,2,3,4).

La 6 luni de medicație au rezultat modificări mai importante benefice ale funcției diastolice, obținând o conotație statistică în ambele loturi. Raportul E/A a crescut cu $31,7\%$ (de la $0,82 \pm 0,01$ la $0,9 \pm 0,05$, $p < 0,05$) în lotul I și cu $44,2\%$ (de la $0,76 \pm 0,03$ la $1,1 \pm 0,04$, $p < 0,01$) în lotul II; indicatorul TRIV s-a redus cu $13,8\%$ (de la $123,8 \pm 1,3$ la $105,9 \pm 1,2$ msec.,



Legendă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Figura 1. Evoluția raportului E/A în cele două loturi de tratament.



Legendă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

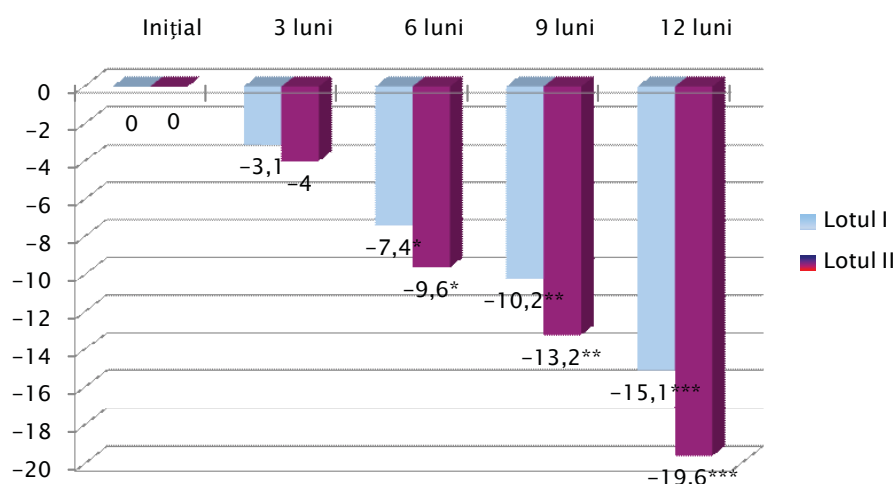
Figura 2. Evoluția TRIV în funcție de lotul de tratament.

$p < 0,05$) și cu 18,3% (de la $129,7 \pm 1,2$ la $106,4 \pm 1,9$ msec., $p < 0,05$); TD – cu 7,4% (de la $224,0 \pm 2,3$ la $208,5 \pm 2,5$ msec., $p < 0,05$) și 9,6% (de la $228,3 \pm 3,4$ la $208,1 \pm 4,1$ msec., $p < 0,05$) în loturile I și II respectiv. În acest context, indicele $HOMA_{IR}$, deși fără o conotație statistică, a cunoscut o reducere cu 3,0% la utilizarea IEC a AII ramipril versus 5,6% la administrarea ARA II eprosartan.

Prelungirea terapiei până la 9 luni a documentat o majorare esențială a raportului E/A cu 46,3% (de la $0,82 \pm 0,01$ la $1,2 \pm 0,02$; $p < 0,01$) în lotul I și cu 61,8% (de la $0,76 \pm 0,03$ la $1,23 \pm 0,04$; $p < 0,001$) în lotul II, TRIV s-a redus semnificativ cu 18,5% (de la $123,8 \pm 1,3$ la $100,8 \pm 2,4$ msec., $p < 0,01$) în lotul I și cu 19,5% (de la $129,7 \pm 1,2$ la $102,3 \pm 3,6$ msec., $p < 0,01$) în lotul II, iar TD s-a micșorat cu 10,2% (de la $224,0 \pm 2,3$ la $201,0 \pm 2,9$ msec., $p < 0,01$) și cu 13,2% (de la $228,3 \pm 3,4$ la $198,0 \pm 5,4$ msec., $p < 0,01$) în loturile I

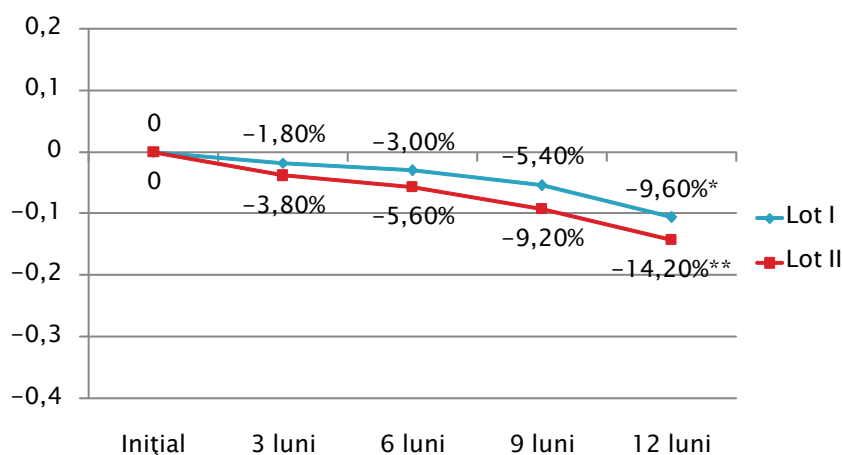
și II respectiv. În aceeași perioadă de supraveghere indicele $HOMA_{IR}$ s-a diminuat cu 5,4% ($p > 0,05$) la utilizarea IEC AII ramipril versus 9,2% ($p > 0,05$) la administrarea ARA II eprosartan.

O reducere mai importantă s-a produs ulterior la 12 luni de medicație, constatându-se o creștere a raportului E/A cu 52,3% ($p < 0,001$) în lotul I și cu 71,2% ($p < 0,001$) în lotul II; TRIV s-a redus cu 20,2% ($p < 0,001$) în lotul I versus 25,0% ($p < 0,001$) în lotul II; TD – cu 15,1% ($p < 0,001$) versus 19,6% ($p < 0,001$) în loturile I și II respectiv. S-a remarcat în acest context o reducere a indicelui $HOMA_{IR}$ cu 9,6% (de la $3,3 \pm 0,06$ la $2,98 \pm 0,07$, $p < 0,05$) în lotul I și cu 14,2% (de la $3,35 \pm 0,04$ la $2,84 \pm 0,08$, $p < 0,01$) în lotul II, fiind demonstrată o reducere moderată cu o conotație statistică în ambele loturi, dar cu un efect mai mare la administrarea eprosartanului (figurile 1,2,3,4).



Legendă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Figura 3. Evoluția TD în funcție de lotul de tratament.



Legendă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Figura 4. Dinamica valorii indicelui $HOMA_{IR}$ în funcție de lotul de tratament.

Discuții

Prevalența clinică înaltă a DD a fost depistată în HTA, cardiopatia ischemică, diabetul zaharat, fiind în creștere odată cu avansarea în vârstă.

Ecocardiografia, prin dezvoltarea tehnicilor Doppler, este astăzi principala metodă neinvazivă de evaluare a funcției diastolice ventriculare. Deoarece nu există trialuri multicentrice, dublu-orb, randomizate placebo-controlate, la pacienții cu disfuncție diastolică ghidurile de tratament rămân empirice, bazate pe investigații clinice la grupuri mici de pacienți și privesc în special substratul patofiziologic al disfuncției diastolice.

Dintre clasele de medicamente antihipertensive IECA II, ARA II, blocantele canalelor de calciu au demonstrat un efect benefic asupra DD. În studiul SILVHIA, ARA II (irbesartan versus atenolol) a fost superior beta-blocantului în reducerea hipertrofiei VS și ameliorării funcției diastolice, caracterizate prin diminuarea raportului E/E' [7]. Rezultatele controversate ale studiului VALIDD, în care au fost înrolați 384 de pacienți, nu au demonstrat superioritatea valsartanului versus placebo vizavi de îmbunătățirea funcției diastolice al VS pe parcursul a 38 de săptămâni. Oricum, în ambele loturi s-a atestat o ameliorare a umplerii VS grație reducerii valorilor TA [9].

Rezultatele obținute în această cercetare au demonstrat că tratamentul aplicat a avut o influență benefică asupra indicilor funcției diastolice, semnificația căreia a fost dependentă de remediul utilizat. Respectarea medicației pe parcursul a 12 luni a contribuit la o creștere esențială, statistic semnificativă, a raportului E/A cu 52,3% (de la $0,82 \pm 0,01$ la $1,24 \pm 0,03$, $p < 0,001$) la administrarea ramiprilului și cu 71,2% (de la $0,76 \pm 0,03$ la $1,3 \pm 0,06$, $p < 0,001$) la tratamentul cu eprosartan. În aceeași perioadă de supraveghere, timpul de relaxare izovolumetrică și timpul de decelerare au cunoscut o ameliorare mai evidentă în ambele loturi, dar cu o tendință de superioritate la administrarea eprosartanului.

Efectul benefic al eprosartanului asupra hemodinamicii cardiace și a DD a ventriculului stâng se datorează mecanismului său dublu de acțiune: inhibarea efectelor receptorilor postsinaptici AT₁ ai Ag II și activității simpatolitice prin blocada reversibilă a membranelor presinaptice a receptorilor AT₁. Astfel, are loc reducerea hipertrofiei, fibrozei miocardului, vasoconstricția sistemică, hipercontractibilitatea miocitelor, condiționând micșorarea TRIV și creșterea raportului E/A.

În studiul LIFE, losartanul a redus hipertrofia miocardului VS și parametrii ecocardiografici ai fluxului transmitral. Pe parcursul a 12 luni de tratament cu losartan, s-a atestat o regresie a stiffnessului miocardic

și a disfuncției diastolice exprimate prin reducerea marcantă al collagenului din miocard [14].

Datele publicate în literatură denotă că Ag II generează un metabolism inadecvat al glucozei prin interferența cu căile de semnalizare ale insulinei, prin efectele asupra fluxului sangvin tisular, activității simpatice și asupra adipogenezei. Ag II are un efect direct asupra celulelor pancreatice prin sistemul local renină-angiotensină, contribuind la pierderea funcțiilor celulare. Evidențele obținute în acest sens denotă că ARA II și IECA II influențează favorabil asupra metabolismului glucozei, ameliorează sensibilitatea la insulină, având astfel rolul de a preveni apariția diabetului zaharat [8,13].

Spre finele studiului s-a remarcat diminuarea indicelui HOMA_{IR} în ambele loturi, dar cu o ameliorare mai evidentă la administrarea ARA II eprosartan. În acest context, reducerea semnificativă a indicelui HOMA_{IR} a fost condiționată și de respectarea recomandărilor privind regimul alimentar, complianța pacienților la programul terapeutic și evaluarea la toate etapele de control în dinamică.

Luând în considerație faptul că, alături de DD, insulinoresistența este un factor de risc cardiovascular important, trebuie de menționat că ARA II a fost superior IEC a AII ramipril la toate etapele de control.

Concluzii

1. Utilizarea metodelor ecocardiografice contemporane pentru depistarea timpurie a disfuncției diastolice permite stratificarea pacienților în scopul abordării unei tactici optime de tratament.

2. Funcția diastolică s-a ameliorat progresiv la administrarea IEC AII ramipril și a ARA II eprosartan, dar ultimul a fost superior la toate capitolele.

3. Tratamentul de durată cu ARA II eprosartan și IECA II ramipril a îmbunătățit indicele insulinoresistenței prin diminuarea indicelui HOMA_{IR}. Oricum, efectele pleiotrope ale ARA II au demonstrat superioritatea eprosartanului.

Bibliografie

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation and Treatment of High Blood pressure: the JNC 7 report*. JAMA, 2007; 289:2560-2572.
2. European Society of Hypertension. *European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. J. Hypertens., 2007; 21:1011-1053.
3. Lawes C.M.M., Vander Hoorn S., Rodgers A., *Global burden of blood pressure-related disease*, Lancet, 2008; 371:1513-1518.
4. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *How to diagnose heart failure*. Eur. Heart J., 1998; 19:990-1003.

5. Solomon S., Verme A., et al., *Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction*. Hypertens., 2010; 55:241-249.

6. Sebastiano Sciarreta., F. Paneni et al., *Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory process in the development and progression of diastolic dysfunction*. Clinical Science, 2009; 116: 467-477.

7. Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J. et al., *Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study*. Circulation, 2002; 105: 1928-1933.

8. Kowalska I., Prokop J. et al., *Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis*. Diabetes Care, 2001; 24:897-901.

9. Sower JR., *Insulin resistance and hypertension*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2004; 286: H1597-1602.

10. Müller-Brunotte R., Kahan T., Lopey B. *Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA)*. J. Hypertens., 2007; 25:1958-1966.

11. Solomon S.D., Janardhanan R. et al., *Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial*. Lancet, 2007; 2079-2087.

12. Wachtell K., Bella J. et al., *Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment*. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE). Study Circulation, 2002; 105:1071-1076.

13. Ogihara T., Asono T., Ando K. et al., *Angiotensin II induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling*. Hypertension, 2002; 40: 872-879.

14. Theodore W. Kutz, Michael Pravenec., *Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system*. Journal of Hypertension, 2004; 22: 2253-2261.

Rezumat

Studiul a evaluat influența medicației de durată cu inhibitorul enzimei de conversie (ramipril) și antagonistul receptorilor de angiotensină II (Eprosartan) asupra funcției diastolice și insulinorezistenței. Au fost cercetați 91 de pacienți cu disfuncție diastolică (confirmată ecocardiografic) și hipertensiune arterială gr. II-III. După 12 luni de tratament, ambele remedii au îmbunătățit parametrii ecocardiografici ai fluxului transmitral și indicii insulinorezistenței (indicele HOMA_{IR}), dar mai concludent la administrarea eprosartanului.

Summary

The aim of the study was the influence of Ramipril and Eprosartan on diastolic function and insulin resistance. There were included 91 patients with diastolic dysfunction (confirmed by Echocardiography) and hypertension II-III

degree. After 12 months of treatment, both drugs improved transmitral flow parameters and HOMA_{IR} index, but Eprosartan had a superior efficacy.

Резюме

Целью исследования было изучение влияния длительной терапии рамиприлом и эпросартаном на диастолическую функцию и инсулинорезистентность. В исследование были включены 91 больной с диастолической дисфункцией (эхокардиографически документированной) и гипертонической болезнью II–III степени. После 12 месяцев лечения оба препарата улучшили эхокардиографические параметры трансмитрального потока и показатели инсулинорезистентности (индекса HOMA), но с большим преимуществом при приеме эпросартана.

EFACTELE CARDIOVASCULARE ALE INSULINEI

Svetlana Protopop, dr. în medicină, conf. univ.,

Leonid Lîsîi, dr. hab. în medicină, prof. univ.,

Tatiana Cucu, studentă, *Doina Gangur*, studentă,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Una dintre cele mai importante și distincte acțiuni biologice ale insulinei este stimularea transportului de glucoză în mușchii scheletici și în țesutul adipos. Celulele endoteliului vascular posedă o sensibilitate redusă față de insulină în ceea ce privește asimilarea glucozei, deoarece ele nu exprimă transportorul de glucoză sensibil la insulină – GLUT4. Cu toate acestea, prin efectele vasodilatatoare dependente de oxidul nitric (NO), produs de endoteliul vascular, insulina poate contribui la asigurarea cu glucoză a mușchilor scheletici și a altor țesuturi cu cerințe metabolice înalte. Valorile fiziologice ale insulinei determină o creștere a fluxului de sânge în membre, comparabilă în timp cu asimilarea glucozei de țesuturile insulinodependente.

Este surprinzător faptul că medicamentele antidiabetice (de exemplu, troglitazonul), pe lângă ameliorarea sensibilității la insulină, micșorează și tensiunea arterială. În plus, șoarecii transgenici insulinorezistenți, datorită prezenței alelelor nule ale genei IRS-1 (insulin receptor substrate-1), sunt hipertensivi. Cele expuse susțin ipoteza că insulina reglează metabolismul glucozei și circulația sangvină într-un mod interdependent, iar endoteliul vascular reprezintă, un țesut-țintă important pentru insulină, contribuind la cuplarea homeostazei metabolice și hemodinamice

[7, 15]. În continuare vom relata date ale literaturii în domeniu, care demonstrează paralela dintre căile de semnalizare a insulinei în endoteliul vascular și în celulele adipoase. De asemenea, vom analiza cercetări recente ce vizează mecanismele moleculare, prin intermediul cărora insulina își exercită efectele hemodinamice și arată că disfuncția endotelială, determinată de modificări ale insulinemiei, poate influența patofiziologia hipertensiunii arteriale, a obezității și a diabetului.

Căile de semnalizare insulinică din endoteliul vascular

Semnalizarea insulinică responsabilă de producerea oxidului nitric. Una dintre cele mai importante acțiuni vasculare ale insulinei este stimularea producerii oxidului nitric (NO), cu efect puternic vasodilatator asupra endoteliului vascular. Nitricoxid-sintaza endotelială (NOSe) catalizează reacția de conversie a substratului L-arginină în NO și L-citrulină. Vasodilatatorii clasici, inclusiv acetilcolina, măresc concentrația intracelulară de calciu, ceea ce duce la formarea complexului calciu-calmodulină și fixarea lui la NOSe. Aceasta se soldează cu disocierea NOSe de la caveolina-1, ceea ce favorizează dimerizarea și activarea ulterioară a enzimei [7].

Calea de semnalizare insulinică din endoteliul vascular responsabilă de activarea NOSe utilizează un mecanism dependent de fosforilare, care se deosebește esențial de mecanismele calciu-dependente clasice, caracteristice receptorilor cuplați cu proteinele G [11]. Această cale implică activarea subunității tirozinkinazice a receptorului insulinic, care, la rândul său, fosforilează IRS-1 (insulin receptor substrate-1). IRS-1 activează alosteric fosfatidilinozitol-3-kinaza

(PI3K), sub acțiunea căreia are loc sinteza fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfaților (PIP₃). PIP₃ activează PDK-1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1), care fosforilează proteinkinaza B (PKB). PKB activează prin fosforilare NOSe, iar ultima catalizează reacția de sinteză a oxidului nitric. Menționăm că stimularea endoteliului vascular de alți factori de creștere, de felul PDGF (plateled-derived growth factors), se soldează cu fosforilarea și activarea PKB, fără a duce la activarea NOSe. Studii recente au stabilit că pentru reglarea activității NOSe sunt necesare modificări posttranslaționale ale enzimei, de felul O-GlcN-acilării, nitrozilării și palmitoilării [13] (figura 1).

Semnalizarea insulinică responsabilă de producerea endotelinei-1 și a moleculelor de adeziune.

Endotelina-1 (ET-1) este un vasoconstrictor secretat de celulele endoteliale, ce contracarează efectele vasodilatatoare ale oxidului nitric. Studii recente pe celule endoteliale aortice ale bovinelor au demonstrat că insulina stimulează acut secreția de ET-1, utilizând căi de semnalizare MAPK-dependente (MAPK – mitogen-activated protein kinase). Această cale debutează cu fosforilarea tirozinică a proteinei Shc, care se leagă la proteina Grb-2. Grb-2 activează factorul Sos, iar acesta activează proteina fixatoare de GTP Ras (activarea are loc prin înlocuirea GDP-lui cu GTP). Ras inițiază o cascadă de fosforilări kinazice, inclusiv a proteinelor Raf, MEK și MAPK. Calea de semnalizare insulinică MAPK-dependentă reglează creșterea, mitogeneza și diferențierea celulară [16].

Expresia endotelială a moleculelor de adeziune celulară, inclusiv a moleculei de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), a moleculei de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) și a E-selectinei, este crucială pentru modularea interacțiunii dintre celulele in-

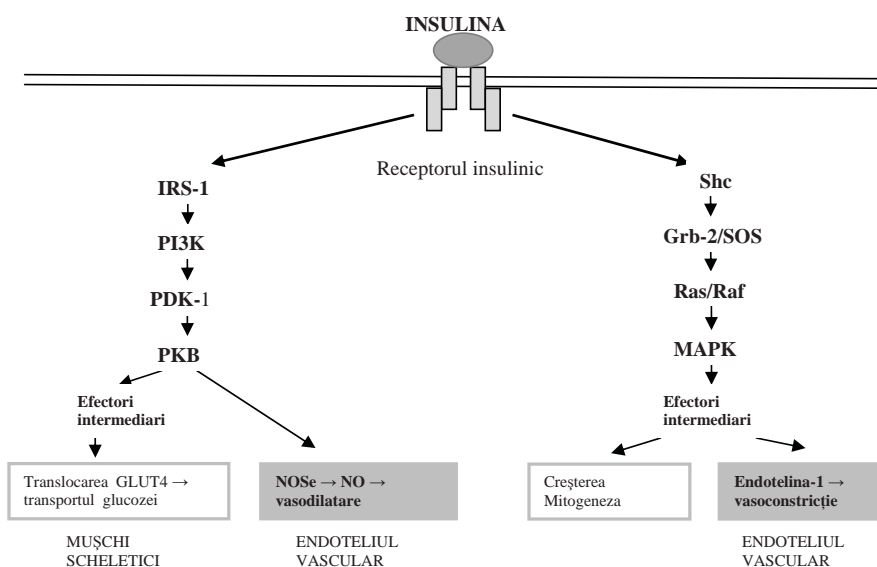


Figura 1. Căile de semnalizare insulinică responsabile de efectele vasculare.

flamatorii circulante și cele ale endoteliului vascular. Insulina stimulează expresia VCAM-1 și a E-selecinei în endoteliu prin calea de semnalizare MAPK-dependență. Blocarea căilor PI3K-dependente intensifică efectele insulinei și ale factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF), fapt ce se soldează cu sporirea expresiei moleculelor de adeziune [10].

Cele expuse anterior dovedesc că calea de semnalizare insulinică PI3K-dependență este responsabilă de efectele vasodilatatoare ale insulinei, iar cea MAPK-dependență tinde să susțină acțiunile prohipertensive ale insulinei. În condiții normale aceste efecte se află în stare de echilibru, ceea ce contribuie la homeostazia cardiovasculară (figura 1).

Efectele cardiovasculare ale insulinei

Restabilirea capilarelor și a circulației sangvine. Infuzia intravenoasă de insulină stimulează dilatarea vaselor și crește fluxul sangvin într-un mod NO-dependență. Cercetări recente au constatat că la ingerarea unor rații alimentare mixte sau glucidice augmentarea concentrației plasmatică de insulină este însoțită de mărirea circulației sangvine în membre, de micșorarea rezistenței vasculare și de sporirea activității simpatică. Efectele menționate au loc la valori fiziologice ale insulinei și la intervale de timp relativ mici (30-60 min.).

Acțiunea vasodilatatoare a insulinei este un proces eterogen atât în spațiu, cât și în timp, ce se petrece în etape distincte [20]. Inițial, în primele minute, datorită dilatării arteriolelor terminale, are loc mărirea numărului de capilare funcționale (restabilirea capilarelor), fără modificări concomitente în circulația sangvină sistemică a membrelor. Această etapă este urmată de relaxarea vaselor de rezistență înaltă, ceea ce duce la mărirea circulației sangvine în membre (fluxul maximal de sânge este atins la aproximativ două ore). Prin urmare, răspunsul vasodilatator net al insulinei este determinat de restabilirea capilarelor și de creșterea fluxului sangvin.

Acțiunea vasoconstrictoare a insulinei. Suplimentar la efectele vasodilatatoare descrise mai sus, insulina posedă și acțiune vasoconstrictoare, care poate fi explicată prin activarea sistemului nervos simpatic și stimularea secreției de endotelină-1.

La persoanele normoponderale insulina în concentrații fiziologice mărește conținutul intravenos de catecolamine și activitatea simpatică. Menționăm că în condiții de activitate simpatică crescută, răspunsul sistemului vascular la acțiunea insulinei este selectiv: arteriolele distale se dilată, iar cele proximale suportă vasoconstricție [1].

Efectele insulinei asupra tensiunii arteriale

La persoanele sănătoase, vasodilatarea determinată de oxidul nitric este atenuată de endotelina-1, astfel încât efectul hemodinamic net al insulinei asupra tensiunii arteriale este minimal. Într-adevăr, administrarea de scurtă durată a insulinei în condiții izoglicemice micșorează neînsemnat [2] sau nu are nici un efect asupra tensiunii arteriale [12, 14]. Cercetările efectuate demonstrează că infuzia intravenoasă de insulină mărește semnificativ ritmul și capacitatea cardiacă și scade rezistența periferică totală. Cu toate acestea, micșorarea rezistenței vasculare sistemice este neînsemnată (~15%), comparativ cu reducerea rezistenței vasculare la nivelul piciorului (~40%), sugerând un efect distinct și specific al insulinei asupra vaselor sangvine ale mușchilor scheletici [2]. Este notabil faptul că infuzia intraarterială de insulină nu modifică [5] sau mărește minimal fluxul sangvin în membre [3].

Studii efectuate pe persoane sănătoase și insulino-rezistente au demonstrat că infuzia de insulină promovează retenția de sodiu prin intensificarea reabsorbției distal-tubulare a natriului [17]. Totuși, hiperinsulinemia prelungită în timpul „clamp”-lui euglicemic este însoțită de natriurie compensatoare datorită diminuării reabsorbției proximal-tubulare a sodiului, intensificării fluxului renal de sânge și filtrării glomerulare [18]. Cele expuse sugerează ideea că este puțin probabil ca efectele renale ale insulinei să joace un rol important în modularea tensiunii arteriale.

Rolul insulinei în cuplarea fiziologiei hemodinamice și a celei metabolice

Cercetări umane și pe animale dovedesc că restabilirea capilarelor și creșterea fluxului de sânge în mușchii scheletici joacă un rol important în sporirea transportului de insulină și de glucoză spre acești mușchi scheletici. Ultimul este dependent de fluxul de sânge în mușchi și de suprafața și permeabilitatea capilarelor vasculare. Când suprafața și permeabilitatea capilarelor sunt mici, fluxul sporit de sânge are un efect minimal asupra asimilării glucozei în mușchi. Totuși, după o masă mixtă sau o încărcare cu glucoză pe cale orală, restabilirea capilarelor mărește suprafața capilarelor și fluxul sangvin în mușchi. Aceste efecte, în ansamblu, sporesc substanțial transportul de glucoză și insulină [6].

Este notabil faptul că în mușchii scheletici timpul necesar pentru restabilirea capilarelor sub acțiunea insulinei este aproximativ egal cu timpul utilizat pentru asimilarea glucozei. Mai mult, inhibitorii NOS, care blochează restabilirea capilarelor mediată de insulină, cauzează o reducere cu 40% a disponibilității de glucoză [19].

Datele expuse demonstrează că suplimentar efec-

telor directe metabolice de promovare a transportului de glucoză prin translocarea GLUT4 pe suprafața membranei celulare, acțiunea vasculară a insulinei (mărirea fluxului sangvin și restabilirea capilarelor) influențează substanțial disponibilitatea glucozei în mușchii scheletici și contribuie la cuplarea homeostazei metabolice și celei hemodinamice.

Relațiile reciproce dintre rezistența la insulină și disfuncția endotelială

Atât insulinorezistența, cât și disfuncția endotelială sunt declanșate și menținute de o multitudine de factori genetici și ambianți. Este important faptul că unele dintre mecanismele patochimice ce stau la baza insulinorezistenței contribuie substanțial și la instalarea disfuncției endoteliale. De exemplu, hiperglicemia din diabetul zaharat este însoțită de **glucotoxicitate**, care cauzează rezistență la insulină și disfuncție endotelială. Similar, creșterea concentrației de acizi grași liberi din diabetul zaharat, obezitate și dislipidemii provoacă **lipotoxicitate**, care stă la baza unor mecanisme comune ale insulinorezistenței și disfuncției endoteliale. **Starea proinflamatoare** asociată cu patologiile metabolice și cardiovasculare reprezintă a treia categorie de mecanisme ce cuplează dereglările endoteliale cu rezistența la insulină [8] (figura 2).

Glucotoxicitatea și:

– **insulinorezistența:** hiperglicemia asociată diabetului zaharat contribuie la stabilirea insulinorezistenței prin exacerbarea stresului oxidativ, creșterea ratei de glicare a proteinelor și prin stimularea căii de sinteză a hexozaminelor [8];

– **disfuncția endotelială:** creșterea concentrației de glucoză induce expresia proteinelor matricei extracelulare și a factorilor coagulării, provoacă apoptoza celulelor endoteliale, diminuează proliferarea celule-

lor endoteliale și inhibă fibrinoliza. Aceste mecanisme explică, în mare măsură, complicațiile vasculare ale diabetului zaharat [4].

Lipotoxicitatea și:

– **insulinorezistența:** similar hiperglicemiei, creșterea concentrației de acizi grași liberi din stările insulinorezistente (diabet zaharat, obezitate, dislipidemii) induce stresul oxidativ și stimulează producerea factorilor proinflamatori. Acil-CoA și diacilglicerolii, intermediari ai metabolismului acizilor grași, activează proteinkinazele C care sunt responsabile de fosforilarea serinică a IRS-1, ceea ce duce la diminuarea căii metabolice de semnalizare insulinică. Un alt mecanism prin care acizii grași liberi influențează sensibilitatea la insulină este dereglarea secreției unor adipokine (adiponectina, PAI-1, interleukina-6), cu implicare directă în geneza insulinorezistenței [8];

– **disfuncția endotelială:** acizii grași decuplează fosforilarea oxidativă, ceea ce stimulează producerea de specii reactive ale oxigenului și de peroxinitrit cu acțiune distructivă asupra endoteliului vascular. Ceramidele, metaboliți ai acizilor grași cu catenă lungă, de asemenea măresc formarea radicalilor liberi ai oxigenului și, corespunzător, sinteza peroxinitritului din NO, ceea ce diminuează concentrația lui și accentuează disfuncția endotelială [9].

Inflamația și:

– **insulinorezistența:** actualmente este recunoscut faptul că mai mulți factori proinflamatori sunt implicați în geneza diabetului zaharat. Un exemplu elocvent este TNF- α (tumor necrosis factor- α), care activează un șir de kinaze serinice (JNK, IKK β). Fosforilarea serinică a IRS-1/2 sub acțiunea acestor enzime diminuează activitatea PKB și translocarea GLUT4 [8];

– **disfuncția endotelială:** citokinele proinflama-

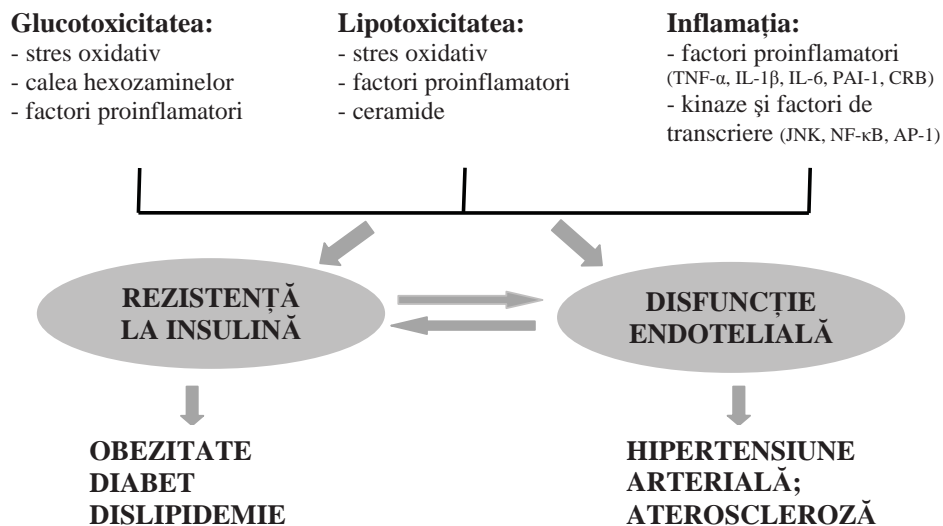


Figura 2. Interdependențele dintre rezistența la insulină și disfuncția endotelială.

toare, de felul TNF- α și a interleukinei-1 β , activează factorul nuclear- κ B, care inhibă expresia și activarea insulinodependentă a NOSe. În plus, factorul nuclear- κ B stimulează expresia moleculelor de adeziune ICAM, VCAM și a E-selectinei, ceea ce contribuie la patologia vasculară. Proteina C reactivă, marker important al inflamației vasculare, inhibă expresia NOSe, a receptorilor de tipul I pentru angiotensină, stimulează expresia ICAM, VCAM, E-selectinei, mărește secreția endotelinei-1 [7].

Concluzii

Funcția vasomotorie endotelială este influențată de o multitudine de factori secretați de celulele endoteliale vasculare, inclusiv de oxidul nitric, prostaciclina, endotelina-1, tromboxani etc. Insulina are un rol important în reglarea sintezei oxidului nitric și a endotelinei-1. În condiții normale, acțiunile vasculare ale insulinei contribuie la cuplarea homeostazei metabolice și celei hemodinamice.

Rezistența la insulină se caracterizează prin diminuarea căii metabolice de semnalizare insulinică și accentuarea celei mitogene, ceea ce cauzează un dezechilibru între producerea de oxid nitric și secreția de endotelină-1. Consecințele sunt dereglările endoteliale și micșorarea fluxului sangvin, care exacerbează insulinorezistența. Modificările semnalizării celulare și ale factorilor secretați contribuie la creșterea riscului complicațiilor vasotrombotice în diabetul zaharat.

Bibliografie

- Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., et al., *Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans*. J. Clin. Invest., 1991; 87:2246–2252.
- Baron A.D., Brechtel-Hook G., Johnson A., Hardin D., *Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure*. Hypertension, 1993; 21:129–135.
- Bonadonna R.C., Saccomani M.P., Del Prato S., et al., *Role of tissue-specific blood flow and tissue recruitment in insulin-mediated glucose uptake of human skeletal muscle*. Circulation, 1998; 98:234–241.
- Brownlee M., *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes, 2005; 54:1615–1625.
- Cardillo C., Nambi S.S., Kilcoyne C.M., et al., *Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm*. Circulation, 1999; 100:820–825.
- Gudbjornsdottir S., Sjostrand M., Strindberg L., et al., *Direct measurements of the permeability surface area for insulin and glucose in human skeletal muscle*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003; 88:4559–4564.
- Kim J., Montagnani M., Koh K.K., et al., *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. Molecular and pathophysiological mechanisms*. Circulation, 2006; 113:1888–1904.
- Kim J.A., Yeh D.C., Ver M., et al., *Phosphorylation of Ser24 in the pleckstrin homology domain of insulin receptor substrate-1 by Mouse Pelle-like kinase/interleukin-1 receptor-associated kinase: cross-talk between inflammatory signaling and insulin signaling that may contribute to insulin resistance*. J. Biol. Chem., 2005; 280:23173–23183.
- Li H., Junk P., Huwiler A., et al., *Dual effect of ceramide on human endothelial cells: induction of oxidative stress and transcriptional upregulation of endothelial nitric oxide synthase*. Circulation, 2002; 106:2250–2256.
- Montagnani M., Golovchenko I., Kim I., et al., *Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells*. J. Biol. Chem., 2002; 277:1794–1799.
- Montagnani M., Ravichandran L.V., Chen H., et al., *Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells*. Mol. Endocrinol., 2002; 16:1931–1942.
- Muscelli E., Emdin M., Natali A. et al., *Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998; 83:2084–2090.
- Nystrom F.H., Quon M.J., *Insulin signalling: metabolic pathways and mechanisms for specificity*. Cell Signal, 1999; 11:563–574.
- O'Callaghan C.J., Komersova K., Krum H., Louis W. J., *'Physiological' hyperinsulinaemia increases distal artery systolic blood pressure without changing proximal blood pressure*. Clin. Sci. (Lond.), 1997; 93:535–540.
- Potenza M.A., Addabbo F., and Montagnani M., *Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2009; 297(3):E568 - E577.
- Potenza M.A., Marasciulo F.L., Tarquinio M. et al., *Treatment of spontaneously hypertensive rats with rosiglitazone and/or enalapril restores balance between vasodilator and vasoconstrictor actions of insulin with simultaneous improvement in hypertension and insulin resistance*. Diabetes, 2006; 55:3594–3603.
- Rocchini A.P., Katch V., Kveselis D. et al., *Insulin and renal sodium retention in obese adolescents*. Hypertension, 1989; 14:367–374.
- ter Maaten J.C., Bakker S.J., Serne E.H. et al., *Insulin's acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin's acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlate with salt sensitivity in normal subjects*. Nephrol. Dial. Transplant, 1999; 14:2357–2363.
- Vincent M.A., Clerk L.H., Lindner J.R. et al.,

Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. Diabetes, 2004; 53:1418–1423.

20. Vincent M.A., Dawson D., Clark A.D. et al., *Skeletal muscle microvascular recruitment by physiological hyperinsulinemia precedes increases in total blood flow.* Diabetes, 2002; 51:42–48.

Rezumat

Actualmente este recunoscut faptul că semnalizarea prin receptorii insulinici endoteliali stimulează producerea de oxid nitric, endotelină și de alte substanțe vasoactive. Căile de semnalizare insulinică legate de producerea oxidului nitric în celulele endoteliale posedă asemănări surprinzătoare cu cele implicate în reglarea transportului de glucoză în țesutul adipos. Studii recente *in vivo* și *in vitro* susțin ipoteza că reglarea circulației sangvine și reglarea metabolismului glucozei sunt legate între ele. Conexiunea dintre homeostazia hemodinamică și cea metabolică ar asigura o explicație a asocierilor dintre hipertensiune și stările insulinorezistente, cum ar fi obezitatea și diabetul zaharat de tipul II.

Summary

It is now recognized that signaling by endothelial insulin receptors stimulates production of nitric oxide, endothelin and other vasoactive substances. Insulin signaling pathways related to production of nitric oxide in endothelial cells contain surprising similarities to insulin signaling pathways involved in regulation of glucose transport in adipose tissue. Recent *in vitro* and *in vivo* studies support the hypothesis that regulation of blood flow and regulation of glucose metabolism are coupled. This interdependence between hemodynamic and metabolic homeostasis may help to explain the associations between hypertension and insulin resistant states, such as obesity and type II diabetes mellitus.

Резюме

В настоящее время признано, что сигнализация посредством эндотелиальных инсулиновых рецепторов стимулирует выработку окиси азота, эндотелина и других вазоактивных веществ. Сигнальные пути инсулина, связанные с производством окиси азота в эндотелиальных клетках, обладают удивительным сходством с сигнальными путями инсулина, участвующими в регуляции транспорта глюкозы в жировой ткани. Последние *in vitro* и *in vivo* исследования подтверждают гипотезу о том, что регулирование кровообращения и метаболизма глюкозы связаны между собой. Взаимозависимость между гемодинамическим и метаболическим гомеостазом обеспечивает объяснение связи между гипертонией и инсулинорезистентными состояниями, такими как ожирение и сахарный диабет второго типа.

ANEMIA BOLII CRONICE ÎN LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Elena Samohvalov, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Problema anemiilor în cadrul lupusului eritematos sistemic – maladie autoimună cu afectare multi-sistemică, de etiologie necunoscută, cu manifestări clinice și paraclinice variate, asociate cu hiperproducție de autoanticorpi și cu un potențial fatal major reies din motivul modificărilor hematologice incluse în criteriile de diagnostic (Hochberg, 1997) și în criteriile mai noi (SLICC, 2009). Anemiile rămân un domeniu de interes științific susținut și o problemă cu importante valențe medico-sociale. În cadrul lupusului depistarea anemiei este de 18-80%, date cu dacalaj mare afișat în literatură. În literatura de specialitate s-a relatat că cele mai caracteristice forme de anemie sunt: anemia fierodeficitară (AF), anemia bolii cronice (ABC), anemia hemolitică autoimună (AHA), anemia din insuficiența renală cronică, alte tipuri de anemie, cum ar fi aplazia pură de celule roșii, anemia B12 deficitară, mielofibroza, anemia sideroblastică, sindromul hemofagocitic și microangiopatia trombotică sunt rareori diagnosticate. Anemiile din bolile cronice sunt, de obicei, procese hipoproliferative. În opinia savanților, activitatea redusă a eritropoietinei (Epo) este rezultatul producției reduse și rezistenței la Epo-acțiune a celulelor eritroide. În plus, studiile recente au demonstrat că rezistența la Epo-acțiune în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv poate fi atribuită autoanticorpilor împotriva Epo (anti-Epo). Reieșind din cele relatate, invocând atât gradul de producere redusă, cât și rezistența la eritropoietină la pacienții cu LES, anemia bolii cronice rămâne incomplet cunoscută. În studiile existente nu este analizată anemia bolii cronice în concordare cu manifestările clinice ale acestor pacienți, iar studiile și datele prezentate au fost efectuate pe loturi mici și sunt controversate [7].

Patternul anemiilor în lupus

Una dintre cele mai frecvente patologii hematologice este anemia, care afectează aproximativ jumătate dintre persoanele cu lupus eritematos sistemic cu activitate. Anemia poate fi stabilită și monitorizată în mai multe moduri, incluzând numărarea celulelor roșii care relevă un număr redus, nivel scăzut al hemoglobinei sau/și a hematocritului prin modificări ale dimensiunilor și formelor eritrocitelor, precum și umplerea cu hemoglobină a eritrocitelor. Tabloul clinic este determinat de manifestări generale, oboseala

fiind atât simptom comun al lupusului, cât și primul și cel mai frecvent simptom al anemiei.

Anemia bolii cronice se instalează prin concursul citochinelor, care stimulează producerea hepsidinei – o proteină a fazei acute a inflamației, secretată de hepatocite și sub influența căreia canalul principal de pătrundere a fierului – ferroportina – se distruge, nu poate să iasă nici din enterocit, nici din macrofag. Fierul se află în “capcană”, măduva osoasă în acest timp suferă de insuficiență de fier, cu toate că în organismul dat el este suficient. În acest caz este dereglată formarea eritrocitelor, scade durata vieții lor și se inhibă producția eritropoietinei [1, 4].

Anemia la pacienții cu LES este o manifestare comună, având diverse cauze: modificări la nivelul sistemului imun, urmate de activarea diferitelor citochine proinflamatorii; sângerări digestive oculte pe fondul consumului îndelungat de glucocorticosteroizi și nesteroidi; existența unor deficiențe enzimatică care predispun la fragilitatea hematiilor, mai cu seamă la persoanele vârstnice; dieta deficitară și tulburările de malabsorbție. De regulă anemia este de etiologie plurifactorială. De aceea, stabilirea unui diagnostic complet și corect este importantă, având în vedere mijloacele terapeutice diferite de tratare a pacientului.

În anemia bolii cronice se poate determina hiposideremie, în ciuda prezenței fierului în depozite, și se determină creșterea feritinei serice, chiar și în absența fierului din depozite. Cel mai util parametru de diagnostic al ABC pare să fie raportul STfR (receptorii transferinei solubile) /feritină [2,5]. STfR și feritina se modifică în direcții opuse în cazul deficitului de fier. Acest raport este sensibil la metabolismul fierului și poate diferenția anemia bolii cronice de adevăratul deficit de fier. Acest raport nu este util în caz de afecțiuni renale sau hemodializă, când saturația transferinei este sub 20% și feritina e mai mică de 100 μg/l, ceea ce indică necesitatea tratamentului cu preparate ce conțin fier.

În concluzie, trebuie de menționat că nu sunt cunoscute cu exactitate cauzele anemiei bolii cronice în cadrul maladiilor sistemice. Astfel, mecanismul anemiei bolii cronice rămâne incomplet elucidat. Factori multipli sunt atrași în acest proces, incluzând defectele de eliberare a fierului din sistemul reticuloendotelial, captarea fierului de proteine, răspunsul inadecvat al eritropoietinei la diferiți stimulatori, efectele supresive ale interleukinelor la eritropoieză. Reieșind din cele relatate, **scopul studiului** a fost determinarea particularităților LES asociat cu anemia bolii cronice, în confruntare cu activitatea bolii, indexul lezării organice și impactul asupra calității vieții.

Materiale și metode

În conformitate cu scopul investigațional trasat,

am examinat 90 de pacienți cu LES, un lot de 86 au respectat criteriile de diagnostic ale LES, elaborate de Colegiul American de Reumatologie (ACR, Hochberg M.C., 1997).

În scopul obținerii unor date uniforme și comparabile, bolnavii au fost examinați după un chestionar elaborat de noi, bazat pe schema clasică de examinare clinică a bolnavului reumatologic, acordându-se atenție următorilor parametri: vârsta, durata bolii, indicele de activitate SLAM și indicele lezării SLICC.

Ulterior pacienții au fost evaluați prin culegerea datelor din pașaport, prin anchetare, examen clinic, au fost determinate glicemia, urograma, ureea, creatinina, spectrul lipidic (Co-total, HDL-Co, LDL-Co, TG), C3, C4, complecși imuni circulanți, proteina C-reactivă, factorul reumatoid. Examenul de laborator a inclus hemoglobina, hematocritul, numărul de leucocite, numărul de trombocite, creatinina serică, analiza urinei, proteina C-reactivă (CRP), factorul reumatoid, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), spectrul lipidic (Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, TG), anticorpii antinucleari (ANA), anticorpii ADN (ADNdc) dublu catenar, feritina, fierul seric, eritropoietina, celulele lupice, complecșii imuni circulanți. Investigațiile speciale au vizat aprecierea activității bolii, indexul lezării organice. Examenul clinic a inclus evaluări-standarde ale afectării organice și sistemice.

Activitatea bolii a fost apreciată după indicele SLAM și indicele lezării SLICC. Datele cercetărilor clinice au fost incluse în fișe speciale standardizate, care conțin criterii ce caracterizează pacientul. Prelucrarea statistică s-a efectuat computerizat, prin metoda de analiză statistică descriptivă, ce conține tipuri de variabile și parametri descriptivi. Gradul de concludență a corelațiilor dintre parametrii evaluați a fost estimat după coeficientul de corelație R. La valorile R de 0.3-0.4 sec. se considera o corelație slabă, valorile situate în intervalul 0.3-0.7 atestă o corelație medie, cele de peste 0.7 – o corelație concludentă. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi s-au redat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul χ^2 . Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a estimat folosind criteriul *t Student*.

Rezultate

Studiul a evidențiat că durata procesului lupic a fost de 94.56 luni (circa 8 ani), cu precădere de la o lună la 31 de ani. Analizând vârsta de debut, am constatat că boala s-a instalat între vârsta de 18 și 62 de ani (32.8 ± 1.32), la 10 (11.62%) pacienți – sub 20 de ani, la 51 (59.3%) – între 21 și 50 și numai la 8 bolnavi (9.30%) – după 50 de ani. La momentul examinării, vârsta medie a constituit 41.4 ani, cu intervale

Tabelul 1

**Manifestările clinice și paraclinice la pacienții cu LES,
conform criteriilor de diagnostic (n = 86)**

Manifestări evaluate	N = 0	%
Erupții cutanate pe față	77	89.5
Eritem discoidal	26	30.2
Fotosensibilitate	56	65.1
Ulcerații orale	36	41.8
Artrite/artralgii	74	86.0
Serozite		
• efuzie pericardică	7	8.1
• efuzie pleurală	14	16.3
Afectare renală	19	22.1
Afectare neuropsihiatrică	54	62.8
Convulsii	1	1.2
Cefalee	25	29.1
Epilepsie	3	3.5
Chorea	1	1.2
Polineuropatii	16	18.6
Modificări hematologice		
• anemie (Hb < 100 g/l)	59	68.6
• leucopenie (< 4 x 10 ⁹ /l)	62	72.1
• limfopenie (<1500/ mm ³)	54	62.8
• trombocitopenie (< 100 x 10 ⁹ /l)	29	33.7
Modificări imunologice	62	72.9
Anticorpi antinucleari (ANA)	la 83 din 86	96.5

variaționale 21 – 65 de ani. Analizând grupurile de studiu în funcție de durata bolii, am constatat că de LES suferă de la 12 până la 59 luni 24 (27.9%) persoane, între 60 și 120 de luni – 34 (39.53%) și peste 121 de luni – 21 (24.42%) pacienți. Prin utilizarea caracterelor de evoluție a bolii conform clasificării modelate de Nasonova V.A. (1972), cu evoluție la debut acută, subacută sau cronică, la pacienții din studiul nostru maladia a evoluat mai frecvent subacut în 63 (73.3%) cazuri, mai rar aceasta a avut debut cronic – 20 (23.3%) și numai la 3 (3.5%) pacienți procesul lupic s-a instalat brutal, considerat ca evoluție acută a bolii. Astfel, am inclus în studiu pacienții cu durata bolii mare, peste 8 ani, preponderent cu evoluție subacută.

În ceea ce privește manifestările clinice și paraclinice după ACR (1997), caracteristice pentru pacienții incluși în lotul de studiu, cele mai frecvente manifestări înregistrate au fost afectarea tegumentelor – rash malar (89.5%), urmate de artrite/artralgii (86.0%) și fotosensibilitatea (65.1%). Eritemul discoidal s-a depistat în 30.2% cazuri. Cercetările paraclinice au pus în evidență modificări hematologice. Anemia a fost depistată la 59 (68.6%) pacienți, leucopenie, limfopenie și trombocitopenie – la 72.1%, 62.8% și 33.7%, respectiv (tabelul 1).

Cercetările speciale asupra pacienților din lotul

general de studiu au demonstrat că activitatea bolii după SLAM constituie în medie 15,2 puncte. Activitate joasă (0-10) au avut 12 pacienți sau 20.3%. Activitate medie (10-20 puncte) au avut majoritatea bolnavilor – 36 (61.0%) și 11 (65%) pacienți au avut activitate mare (>20 puncte).

Anemia a fost stabilită la 59 de pacienți (68.6%) cu LES, manifestându-se prin scăderea numărului de eritrocite, Hb, Ht. În conformitate cu clasificarea propusă, am apreciat anemiile care s-au dovedit:

- anemia bolii cronice – la 34 pacienți (57.6 %);
- anemia fierodeficitară – la 20 pacienți (33.9%);
- anemia hemolitică autoimună și anemie din insuficiența renală cronică – la 3 (5.08%) și 2 (3.38%) pacienți, respectiv (figura 1).

Este cunoscut faptul că indicii care confirmă anemia fierodeficitară sunt: scăderea eritrocitelor, nivelului hemoglobinei, nivelului fierului seric și al feritinei în sânge și creșterea transferinei, hipocromia, microcitoza. În mod normal, eritropoietina trebuie să fie mai mare de 3,22 μIU/ml.

În studiu, cele mai înalte scoruri ale SLAM sunt atestate în anemia severă cu anti-ds ADN pozitiv, micșorându-se la pacienții cu LES care au forme moderate și medii ale anemiei cu anti-ds ADN negativ. Anemia și anticorpii anti-ds DNA nu se asociază cu nivelul înalt de leziuni organice. În același timp, tre-

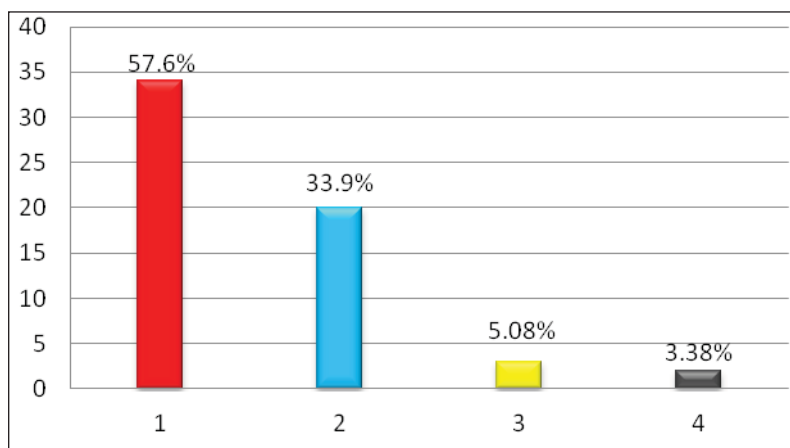


Figura 1. Tipurile de anemii.

buie de menționat că anemia moderată și cea severă, în asociere cu anti-ds ADN, corelează pozitiv cu indicii lezării organice mai pronunțați decât la pacienții cu anemie medie sau fără ea.

Anemia a fost asociată cu toate domeniile și parametrii de laborator ai SLAM, cu excepția sistemului musculoscheletal. Toate categoriile de anemie sunt strict asociate cu scoruri înalte ale SLAM, anticorpii anti-ds ADN, de asemenea, au fost asociați cu scoruri înalte.

Scorurile înalte ale SLAM (18.78) au fost asociate cu anemiile severe cu Hct < 25%, având indicii lezării cei mai înalți – 1.15. Cei mai mici indici sunt demonstrați în absența anemiei (SLAM – 7.17, indicele lezării -0.56) și la anticorpi anti-ds ADN negativi. În formele medii și moderate ale anemiei scorul SLAM și indicele lezării sunt puțin crescute.

Din tabelul prezentat este evident că hipocromia și nivelul jos de Fe este identic în ambele forme de anemie – ferodeficitară și anemia bolii cronice. Referitor la capacitatea de legare a fierului, acesta este crescut în anemia ferodeficitară și e normal sau scăzut în anemia bolii cronice. Nivelul eritropoietinei este mărit în anemia ferodeficitară și e scăzut în anemia

bolii cronice. Feritina este micșorată în anemia ferodeficitară și normală sau crescută în anemia bolii cronice. Transferina și nivelul receptorilor transferinei sunt mărite în anemia ferodeficitară și normale sau scăzute în anemia bolii cronice. Nivelul citokinelor nu este modificat în anemia ferodeficitară și este mărit în anemia bolii cronice.

Datele ne permit să utilizăm capacitatea de legare a fierului, Epo și feritina în disgnosticul diferențial al acestor două anemii, mai frecvent întâlnite în LES.

Alte cercetări, mai costisitoare, așa ca determinarea transferinei și nivelului receptorilor transferinei, de asemenea pot fi utilizate ca indici de diagnostic diferențial. Pentru a stabili ABC, a fost evaluată prin nivelul Epo corespunderea lor cu gradul de anemie, aplicată pe un grup de pacienți la care am suspectat anemia bolii cronice și anemia ferodeficitară pentru diferențierea lor.

Cunoștințele și profilul anemiei în LES sunt acumulate de pe un număr mic de pacienți. Asocierea cazurilor specifice ale anemiei atât cu manifestări imunologice, cât și clinice și prognosticul lor nu este bine elucidat în studii de specialitate. De aceea, noi ne-am propus un studiu pentru a evalua frecvența producerii

Tabelul 2

Caracteristica generală a pacienților cu nivel jos de EPO

Variabilele	EPO jos n=34 Lotul I	EPO normal n=20 Lotul II	P
Vârsta (ani)	37.2±2.16 (34-48)	45.9±2.63 (42-68)	<0.01
Hb	82.6±2.1 (68-101)	90.3±2.2 (91-107)	<0.01
Ht	30.1±0.9 (27-34)	36.4±1.2 (28-36)	<0.01
Leucocitele	3.9±3.4 (1900-4900)	4.44±2.1 (2300-8800)	<0.01
Trombocitele	141±4.1 (111-308)	168±3.5 (180-450)	<0.01
PCR	9±2.4 (6-48)	32±1.9 (12-96)	>0.05
VSH	51.2±2.4 (29-72)	46.3±1.9 (20-53)	<0.01
Creatinina	108.2±3.1 (90-190)	102±2.9 (70-278)	<0.01
anti ADN-dc	118±5.4 (20-348)	112±3.8 (5.7-189.5)	<0.01
SLAM	14±2.5 (5-24)	10±1.4 (1-15)	<0.01

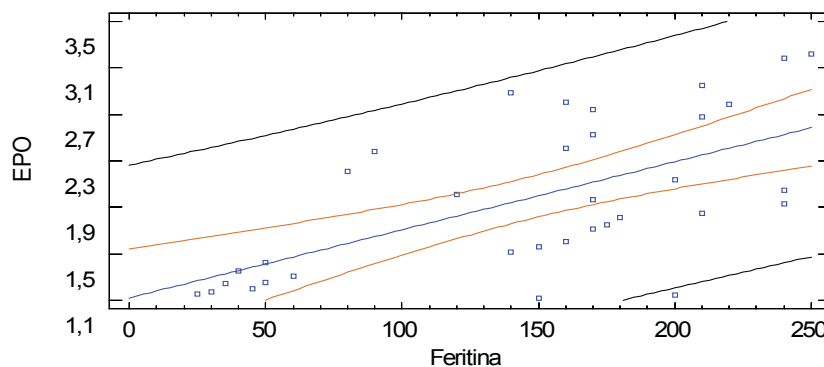


Figura 2. Interdependența nivelului eritropoietinei și al feritininei.

reduse și rezistenței la eritropoietină în diferite tipuri de anemii. Am recurs la divizarea pacienților cu anemie (59 pacienți) după indicele Epo în 2 grupuri, nivelul jos al epo a fost considerat sub 3.22 μ IU/ml, pe când cel normal – între 3.22 și 31.90 μ IU/ml. (tabelul 2).

Din tabel rezultă, conform variabilelor evaluate, că vârsta medie în lotul I a fost mai joasă, deci a inclus pacienții tineri. Am analizat atent nivelul de Hb și valorile Ht în diapazonul acestor două grupuri, indicii fiind nesemnificativ diferiți, însă este de remarcat că valorile minime de Hb în lotul I au fost mai joase versus lotul II.

Din motivul că diagnosticul diferențial se discută între anemia bolii cronice și anemia ferodeficitară, am recurs la suprapunerea indicilor importanți de laborator pentru diferențierea acestor tipuri de anemii. Astfel am fost interesați să comparăm nivelul eritropoietinei cu valorile feritinei la pacienții cu presupunție de anemia bolii cronice (figura 1).

Din figura 2 desprindem rezultatele obținute la cercetarea a 34 de pacienți asupra nivelului eritropoietinei și feritinei. Am intenționat să aplicăm un model liniar pentru elucidarea relației dintre ele. Vedem că nivelurile feritinei au fost înalte și au variat de la 18 până la 240 g/l ($32 \pm 0,6$), pe când nivelurile eritropoietinei au variat de la 1.12 la 3.22 μ IU/ml ($2.31 \pm 0,9$). Deoarece P-valoarea din tabelul ANOVA este mai mică de $p < 0,001$, există o relație semnificativă statistic între EPO și feritină la nivelul de încredere de 99,0%. Coeficientul de corelație este egal cu 0,63, indicând o relație medie între variabile. Majorarea nivelului feritinei corelează strict moderat cu diminuarea eritropoietinei. În anemia bolii cronice este necesară o relație reciproc dependentă cu nivelul feritinei serice, care presupune valori crescute și poate fi punct de reper în diagnosticul diferențial dintre anemia bolii cronice și ferodeficitară.

Discuții

LES se consideră o afecțiune cu tabloul clinic și biologic polimorf, cu evoluție imprezvizibilă și pro-

gnostic nefavorabil în cazurile netratate și nediate diagnosticate la timp. Totodată, această patologie atrage atenția prin etiopatogenie puțin cunoscută și prin antrenarea mai multor sisteme. Astfel, pacienții neadevățați situației clinice sunt expuși riscului de agravare cu evoluție uneori fatală. Lupusul eritematos sistemic afectează preponderent femeile la o vârstă reproductivă cu raport între sexe de 9:1.

Dintre criteriile ACR, cel mai frecvent s-au constatat: afectarea tegumentelor – rash malar (89.5%), urmate de artrite/artralgii (86.0%) și fotosensibilitate – 65.1%. Eritemul discoidal s-a depistat în 30.2% cazuri. Cercetările paraclinice au pus în evidență modificări hematologice. Anemia a fost depistată la 59 (68.6%) pacienți, leucopenie, limfopenie și trombocitopenie – la 72.1%, 62.8% și 33.7%, respectiv.

În studiul lui M Voulgarelis, S. Kokori (2000) anemia a fost depistată la 38.0% din pacienți, ceea ce practic nu coincide cu rezultatele noastre. În studiul savanților anemia bolii cronice a fost mai frecvent depistată, constituind 37.1%, și în rezultatele noastre a prevalat anemia bolii cronice (57.6%). Conform datelor obținute, anemia se asociază cu niveluri înalte de anti-ADNdc și cu activitatea SLAM înaltă și nu presupune niveluri ridicate de leziuni organice.

Deși anemia este una dintre cele mai comune anomalități hematologice ale LES, cele mai multe studii sunt consacrate anemiei hemolitice. Nu este o noutate că anemia hemolitică este inclusă în criteriile de clasificare a LES și se poate instala la orice etapă a maladiei.

Cercetătorii versați în problemă au demonstrat că anticorpii anti-ADNdc sunt semnificativ veridici asociați cu activitatea bolii, pe când conexiunea cu indicele lezării nu a fost identificată. AntiADN este foarte util în aprecierea activității bolii, în același timp nu influențează indicele lezării. Alți cercetători (studiul LUMINA 2007, Luis M. Vilá, Guillermo J. Pons-Estel) au raportat lipsa asocierii dintre prezența anticorpilor anti-ADN și indicele lezării mic, depistat la pacienții din studiul nostru. Noi nu avem o explica-

ție pentru diferențele observate în raport cu indicele lezării. Este posibil, totuși, că am descoperit această asociere din studiul transversal, dar este de preferință din studiu longitudinal.

Studiul nostru demonstrează impactul anemiei asupra SLAM, în special celor care indică activitatea bolii. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că fiecare domeniu individual este o piesă într-un instrument important care definește pe deplin starea pacientului. Cu toate acestea, este esențială relația dintre anemie și unele domenii specifice, cum ar fi IL prin anormalități cardiovasculare și renale. Concomitent anemia a fost asociată cu deficitul cognitiv la persoanele în vârstă și cu frecvența mai mare a infarctului miocardic și nefrita lopică în stadiul terminal.

Obiectivele acestui studiu au urmărit precizarea anemiei, și nu a etiologiei, astfel anemia din cadrul lupusului a fost inclusă în SLAM. Cu toate acestea, etiologia anemiei în LES este deseori multifactorială și, prin urmare, este dificil de a identifica geneza ei.

La pacienții din studiu am cercetat alți markeri de activitate a bolii, așa ca anti-ADNdc, nivelurile de complement, dar și VSH, PCR, anemia în același timp fiind predictor al activității bolii.

Putem, deci, concluziona că anemia este asociată cu activitatea bolii, această asociere este chiar mai puternică decât cea cu anticorpii anti-ADNdc. În plus, anemia este asociată cu mai multe manifestări clinice. Leucopenia corelează direct cu activitatea bolii și este eterat influențată de tratament. Prezența limfopeniei presupune activitate majorată sau o creștere a activității bolii în evoluție.

Concluzii

Anemia este o manifestare frecventă a lupusului eritematos sistemic și poate fi depistată prin teste de laborator, așa ca determinarea hemoglobinei, hematocritului, numărului eritrocitelor, eritropoietinei, feritinei, Fe seric și morfologiei eritrocitelor.

Anemia este asociată cu manifestări clinice, în special cu afectarea renală și modificări neuropsihiatrice pe fond de activitate înaltă a lupusului.

Anemia bolii cronice s-a caracterizat prin nivel normal al fierului și al feritinei, nivelul eritropoietinei fiind diminuat.

Bibliografie

1. Beguin Y., Clemons G K., Pootrakul P., Fillet G., *Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin*. Blood, 1993; 81:1067–1076.
2. Harley J.B., Sestak A.L., Willis L.G., Fu S.M., Hansen J.A., Reichlin M., *A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between his-*

tocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia or renal disease. Arthritis Rheum., 1989;32:826–836.

3. Habib G.S., Saliba W.R., Froom P., *Pure red cell aplasia and lupus* Sem.Arthritis.Rheum., 2002; 31, (4): 279-283.

4. Hammond A., Rudge A.C., Loizou S., Bowcock S.J., Walport M.J., *Reduced numbers of complement receptor type 1 on erythrocytes are associated with increased levels of anticardiolipin antibodies. Findings in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome*. Arthritis, Rheum 1989; 32:259–264.

5. Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas P.D., Tzioufas A.G., *Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment*. Ann. Rheum. Dis., 2006; 65:144–148.

6. Locatelli F., Pisoni R.L., Akizawa T. et al., *Anemia management for hemodialysis patients: kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guidelines and dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) findings*. Am. J. Kidney Dis. 2004; 44, (2):27–33.

8. Voulgarelis M., Kokori S.I., Ioannidis J.P., Tzioufas A.G., Kyriaki D., Moutsopoulos H.M., *Anemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin*. Ann. Rheum. Dis., 2000; 59:217–222.

Rezumat

Am examinat 59 din 86 de pacienți cu LES și anemie, care au fost incluși în studiul nostru. Au fost evaluate analizele de sânge și testele imunologice standarde, nivelul eritropoietinei după testul ELISA, activitatea bolii a fost apreciată după SLAM. În urma investigațiilor am stabilit următoarele forme de anemii: anemia bolii cronice (ABC) n = 34 (57,6%), anemia fierodificitară (AFD), n = 20 (33,9%), anemia hemolitică autoimună (AHA) n = 3 (5,1%) și alte cauze n = 2 (3,4%). Activitatea bolii a fost evaluată după SLAM: activitate minimală au avut doar 12 (20,3%) pacienți, activitate moderată a fost depistată la 36 (61,0%) și activitate înaltă – la 11 (18,6%) bolnavi. Anemia este o manifestare comună la pacienții cu lupus eritematos sistemic și poate fi detectată prin teste simple clinice și de laborator.

Summary

We examined 59 out of 86 SLE patients, with anemia, that were included in our study. There were evaluated blood and standard immunological tests in association with erythropoietin level by ELISA test, disease activity was appreciated by SLAM. After the investigations we determined the following forms of anemia: the anemia of chronic disease (ACD) n = 34 (57.6%), iron deficiency anemia (AID) n = 20 (33.9%), autoimmune hemolytic anemia (AHA) n = 3 (5.1%) and other causes n = 2 (3.4%). Assessment of disease activity according to SLAM showed that low activity had only 12 (20.3%) patients, moderate activity was in 36 (61.0%) patients and major activity was detected in 11 (18.6%) patients. Anemia is a common manifestation of systemic lupus erythematosus and can be detected by simple clinical and laboratory tests.

Резюме

Мы обследовали 59 из 86 больных СКВ, с анемиями, которые были включены в наше исследование. Им были проведены обследования, включающие общий анализ крови и стандартные иммунологические тесты, уровень эритропоэтина методом ELISA, активность заболевания была оценена по SLAM. После исследования мы определили следующие формы анемии: анемия хронического заболевания (АХБ) n = 34 (57,6%), железодефицитная анемия (ЖДА) n = 20 (33,9%), аутоиммунная гемолитическая анемия (АГА) n = 3 (5,1%) и другие причины n = 2 (3,4%). Оценка активности заболевания по SLAM показала, что низкая активность была обнаружена только у 12 (20,3%) больных, умеренная активность была в 36 (61,0%) случаях, высокая активность была выявлена у 11 (18,6%) пациентов. Анемия является распространенным проявлением системной красной волчанки и может быть обнаружена при помощи простых клинических и лабораторных исследований.

O NOUĂ ABORDARE A TRATAMENTULUI BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE ÎN EXACERBARE

Serghei Buturov, dr. în medicină, asist. univ.,
Veaceslav Gonciar, dr. hab. în medicină,
prof. univ., *Ivan Butorov*, dr. hab., prof. univ.,
Valentin Calancea, dr. în medicină, conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Creșterea numărului bolnavilor cu BPCO este o problemă importantă a medicinei, care aduce prejudicii economice și sociale în permanentă creștere [4]. Conform datelor statistice, pe parcursul ultimilor 10 ani, în diferite țări ale lumii, morbiditatea BPCO variază între 10% și 40% [3]. Frecvența înaltă a acestei patologii se explică, în primul rând, prin răspândirea majoră a fumatului, utilizarea pe scară largă a substanțelor iritante în industrie, poluarea mediului ambiant, alterarea importantă a atmosferei.

La baza apariției și progresării BPCO se află inflamația cronică care, pe de o parte, este o reacție universală la acțiunea factorilor de risc de dezvoltare a maladiei, iar pe de altă parte, este cauza principală a tuturor manifestărilor funcționale și morfologice ale BPCO – emfizemul pulmonar, remodelarea căilor aeriene, fibrozarea peribronșică.

În prezent, printre cele mai importante substanțe mediatore ale proceselor de adeziune, de migrare

a celulelor inflamatorii, în particular a neutrofilelor, sunt luate în vizor un grup de reglatori celulari – citokinele, produse de diverse celule ale organismului și care joacă un rol important în asigurarea atât a proceselor fiziologice, cât și a celor patologice [5]. Unele dintre ele – IL-1, IL-8, TNF- α – posedă activitate net proinflamatoare, determinând un șir de particularități clinice ale BPCO, precum și frecvența recidivelor bolii și timpul apariției complicațiilor.

Actualmente sunt în proces de elaborare noi substanțe medicamentoase, capabile să modeleze procesul inflamator în BPCO, astfel încetinind sau/și stopând evoluția maladiei. Din șirul preparatelor cu efect antiinflamator, grupul de bază îl reprezintă glucocorticoizii. Glucocorticoizii inhalatori, după cum este cunoscut, au o eficiență mai scăzută în tratamentul BPCO decât în tratamentul astmului bronșic, fapt explicat prin activarea diferitelor tipuri de celule inflamatorii și prin majorarea sintezei diverselor tipuri de mediatori în aceste două patologii. În prezent se studiază posibilitatea aplicării în tratamentul pacienților cu BPCO a unei generații noi de inhibitori ai mediatorilor proinflamatori sau a receptorilor lor. Unul dintre ei este fenspiridul (eurespalul) [2]. Luând în considerație efectele farmacologice cunoscute deja ale preparatului [1], pare a fi promițătoare ideea de a studia influența lui asupra markerilor inflamației sistemice și indicilor funcției respirației externe în BPCO.

Materiale și metode

Au fost investigați 58 de pacienți cu BPCO în exacerbare, 52 de bărbați (89,7%) și 6 femei (10,3%) cu vârsta cuprinsă între 30 și 60 de ani, durata maladiei fiind de la 6 la 25 de ani, anamnezic de fumător – 17 ± 2 ani. Printre cei fumători au fost 40 de bolnavi cu indexul de fumător nu mai puțin de 10 pachete/an. Diagnosticul de BPCO a fost stabilit în baza acuzelor (tuse, dispnee, prezența sputei), datelor anamnesticе despre acțiunea factorilor de risc, datelor instrumentale (aprecierea limitării vitezei fluxului aerian, VEMS/CVP < 70%, valoarea postbronhodilatatoare a VEMS < 80% din valoarea presupusă). În criteriile de excludere au fost incluse patologii cu simptomatologie similară (astmul bronșic, boala bronșiectatică, tuberculoza pulmonară, bronșiolita obliterantă).

Tuturor pacienților cu BPCO, la momentul includerii în studiu și în dinamică, li s-a efectuat examinarea clinică generală, care includea aprecierea simptomelor clinice în puncte. Cercetarea funcției respirației externe și proba funcțională cu administrarea unui bronholitic au fost efectuate prin metoda spirometriei, utilizând aparatul ”Diamant RCS” (Rusia).

Cuantificarea citokinelor proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF- α) a fost apreciată prin analiza imunofermen-tativă, cu utilizarea sistemelor de testare „Pro-

Con” (Rusia), prin metoda descrisă de producător. Valorile obținute se exprimă în ng/ml.

Pacienții investigați au fost divizați în două grupuri. În lotul-martor (n=33) au fost incluși pacienții care urmau tratamentul de bază, constituit din simpatomimetice inhalatoare, colinomimetice, glucocorticoizi și, la necesitate, antibiotice. Lotul de bază (25) a urmat o cură de tratament analogică, cu includerea fenspiridului, administrat timp de 14 zile în doză de 80 mg de două ori pe zi. Bolnavii au fost investigați până și după finisarea curei de tratament la a 14-a zi.

Prelucrarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin metode convenționale, cu utilizarea pachetului de programe aplicat „Statistica 6.0”. Parametrii de distribuție a caracteristicilor au fost indicați sub formă de $M \pm m$. Criteriu pentru prelucrarea statistică a fost nivelul $p < 0,05$.

Rezultatele cercetării

Rezultatele cercetării au demonstrat regresarea simptomelor respiratorii de bază la pacienții ambelor loturi, fiind însă diverse în funcție de tratamentul aplicat. Astfel, la pacienții care primeau în tratamentul complex fenspirid, deja peste 7 zile a fost remarcată o scădere semnificativă și veridică a simptomelor respiratorii. La momentul respectiv, tusea s-a redus de 1,9 ori (de la $2,18 \pm 0,12$ până la $1,13 \pm 0,10$ puncte, $p < 0,001$), secreția sputei – de 1,4 ori (de la $2,03 \pm 0,10$ până la $1,48 \pm 0,12$ puncte, $p < 0,01$), dispneea – de 1,5 ori (de la $1,94 \pm 0,15$ până la $1,28 \pm 0,14$ puncte, $p < 0,01$). Reducerea severității simptomelor clinice a fost însoțită de scăderea numărului de raluri uscate în pulmoni de 1,9 ori (de la $2,04 \pm 0,12$ până la $1,08 \pm 0,15$ puncte, $p < 0,001$) și a simptomelor nocturne – de 2,5 ori (de la $1,12 \pm 0,11$ până la $0,45 \pm 0,12$ puncte, $p < 0,001$).

Spre finele curei de tratament cu fenspirid, s-a observat în continuare o regresie semnificativă a tuturor simptomelor respiratorii. Astfel, tusea s-a redus de 2,9 ori (de la $2,18 \pm 0,12$ până la $0,74 \pm 0,11$ puncte, $p < 0,001$), secreția sputei – de 2,4 ori (de la $2,03 \pm 0,10$ până la $0,83 \pm 0,11$ puncte, $p < 0,001$), dispneea s-a redus de 2,4 ori (de la $1,94 \pm 0,15$ până la $0,81 \pm 0,12$ puncte, $p < 0,001$). De rând cu regresia importantă a simptomelor clinice, la pacienții investigați a fost remarcată diminuarea veridică a numărului de raluri uscate (de la $2,04 \pm 0,12$ până la $0,54 \pm 0,13$ puncte, $p < 0,001$). La finele curei de tratament, la pacienții din grupul respectiv manifestări ale simptomelor nocturne practic nu s-au determinat.

La bolnavii, care au urmat tratamentul de bază, către ziua a 7-a de tratament nu s-a observat o dinamică semnificativă în regresia simptomelor respiratorii de bază, cu toate că a fost remarcată o tendință către o dinamică pozitivă, însă diferențele dintre indicatori nu au fost statistic veridice. La finele curei de

tratament, tusea s-a redus de 1,5 ori (de la $2,15 \pm 0,16$ până la $1,43 \pm 0,13$ puncte, $p < 0,001$), secreția sputei a scăzut de 1,5 ori (de la $2,08 \pm 0,14$ până la $1,39 \pm 0,12$ puncte, $p < 0,001$), dispneea s-a redus de 1,4 ori (de la $2,01 \pm 0,12$ până la $1,42 \pm 0,15$ puncte, $p < 0,001$), numărul de raluri uscate s-a micșorat de 1,5 ori (de la $2,06 \pm 0,15$ până la $1,38 \pm 0,12$ puncte, $p < 0,001$), iar simptomele nocturne – de 1,8 ori (de la $1,03 \pm 0,12$ până la $0,56 \pm 0,12$ puncte, $p < 0,001$). Astfel, la includerea fenspiridului în tratamentul BPCO, ameliorarea simptomelor clinice survine mai rapid și într-un interval de timp mai scurt se reușește obținerea unor rezultate benefice.

Asocierea fenspiridului la tratamentul de bază al BPCO în exacerbare a contribuit la normalizarea sau reducerea mai rapidă a markerilor inflamației sistemice, decât în lotul-martor. Astfel, către ziua a 14-a, la pacienții din lotul de bază, tratamentul aplicat a dus la scăderea nivelului acidului sialic de la $265,4 \pm 1,3$ până la $163,5 \pm 2,2$ un. ($p < 0,001$), al seromuroidului de la $0,357 \pm 0,6$ până la $0,211 \pm 0,3$ un. ($p < 0,001$), al fibrinogenului – de la $8,5 \pm 0,12$ până la $6,2 \pm 0,13$ g/l ($p < 0,001$), al proteinei C reactive (P-CR) – de la $12,4 \pm 0,2$ până la $8,18 \pm 0,3$ mkg/ml ($p < 0,001$), continuând să rămână majorați de 1,4 ori. La pacienții lotului-martor, de asemenea, a fost remarcată o dinamică pozitivă a markerilor inflamatori, însă ea era mai puțin evidentă comparativ cu datele inițiale și indicii lotului de bază. Astfel, pe fundalul tratamentului de bază, nivelul acidului sialic s-a redus de la $271,3 \pm 2,3$ până la $199,5 \pm 1,7$ un. ($p < 0,001$), al seromuroidului de la $0,352 \pm 0,4$ până la $0,224 \pm 0,5$ un. ($p < 0,001$), al fibrinogenului – de la $9,6 \pm 0,1$ până la $7,1 \pm 0,12$ g/l ($p < 0,001$), concentrația P-CR s-a redus de la $14,1 \pm 0,4$ până la $11,4 \pm 0,6$ mkg/ml ($p < 0,001$).

Tramentul cu fenspirid a influențat pozitiv dinamica nivelului citokinelor proinflamatorii. Astfel, către a 14-a zi de tratament, nivelul IL-1 β a scăzut de 4,8 ori și a constituit, în total pe lot, $41,2 \pm 4,8$ pg/ml ($p < 0,001$); nivelul TNF- α s-a redus de la $178,2 \pm 6,3$ până la $39,4 \pm 5,2$ pg/ml ($p < 0,001$), conținutul de IL-8 s-a diminuat de la $161,1 \pm 5,7$ până la $65,7 \pm 5,2$ pg/ml, reducându-se de 2,5 ori ($p < 0,001$) comparativ cu datele inițiale. La pacienții din lotul-martor a fost remarcată scăderea activității tuturor citokinelor proinflamatorii: nivelul IL-1 β spre finele tratamentului s-a redus de la $203,8 \pm 5,5$ până la $57,8 \pm 4,9$ pg/ml, adică de 3,5 ori ($p < 0,001$); nivelul TNF- α – de la $173,8 \pm 6,6$ până la $49,4 \pm 5,8$ pg/ml, ($p < 0,001$), IL-8 s-a redus de la $169,2 \pm 5,9$ până la $74,3 \pm 5,6$ pg/ml, sau de 2,3 ori mai puțin comparativ cu datele inițiale ($p < 0,001$).

Dinamica indicilor funcției respirației externe, în funcție de schema de tratament, este prezentată în tabelul de mai jos.

Indicii FRE pe parcursul curei de tratament

Indicii	Loturile bolnavilor investigați	
	Lotul I (n=25)	Lotul II (n=33)
CVP, % din valoarea presupusă inițial	67,4±2,8	67,9±2,5
Peste 14 zile	79,9±2,1**	74,1±2,6
VEMS, % din valoarea presupusă inițial	56,9±2,3	57,4±3,2
Peste 14 zile	64,3±2,1*	62,9±2,7
VEMS/CVP % inițial	58,9±2,5	57,3±2,2
Peste 14 zile	68,9±2,3**	65,1±2,5

Notă: * p<0,05; ** – p<0,01, diferențele dintre indicii inițiali și peste 14 zile de tratament sunt statistic veridice.

Comparând indicii FRE în ambele loturi examinate, se constată o diferență statistic semnificativă, atât a VEMS, cât și a CVP. Pe fondul curei de tratament indicatorii FRE s-au ameliorat în ambele grupuri, însă datele obținute au fost ambigui.

Diminuarea semnelor clinice ale obstrucției bronșice, pe fundalul administrării fenspiridului, se însoțește cu majorarea VEMS de la 56,9±2,3% până la 64,3±2,1% (cu 13,0%; p<0,05), VEMS / CVP de la 58,9±2,5% până la 68,9±2,3% (cu 16,9%; p<0,001), CVP de la 67,4±2,8% până la 79,9±2,1% (cu 18,5%; p<0,01).

Pe fundalul tratamentului de bază au fost, de asemenea, semnalate modificări pozitive ale indicilor FRE, însă ele au fost mai puțin importante, comparativ cu lotul de pacienți care luau fenspirid. Astfel, VEMS s-a majorat de la 57,4±3,2% până la 62,9±2,7% (cu 9,5%; p>0,1), VEMS / CVP – de la 57,3±2,2% până la 65,1±2,5% (cu 13,6%; p>0,1), CVP de la 67,9±2,5% până la 74,1±2,6% (cu 9,1%; p>0,1).

Fenspiridul a fost bine suportat de pacienți. Reacțiile adverse (amar în gură, greutate în hipocondrul drept) au fost rare, purtau caracter tranzitor și nu au necesitat suspendarea preparatului.

Concluzii

1. Remediu fenspirid, inclus în tratamentul de bază al pacienților cu BPCO, manifestă un efect antiinflamator pronunțat și reduce mai semnificativ sindromul bronhoobstructiv.

2. Cu scopul majorării eficacității tratamentului medicamentos al BPCO în exacerbare, este oportună includerea preparatului antiinflamator fenspirid în tratamentul complex, în doză a câte 80 mg de 2 ori pe zi.

Bibliografie

1. Mihaltan F., *Fenspiride a new alternative on the*

therapy of obstructive lung disease. Pneumologia. 2003; 52 (2): 123-125.

2. Pirozynski M., Skucha W., Smolenski M. et al., *The efficacy of fenspiride on the number of exacerbation and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis.* Pol. Merkuriusz Lek., 2005; 19 (110): 139-143.

3. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. Хмельникова Н.Г., Цой А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., *Хроническая обструктивная болезнь легких.* Consillium medicum., 2000; 2 (1): 21-31.

4. Кокосов А.Н., *Хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых и детей.* Москва. 2009: 304.

5. Постникова Л. Б., Алексеева О. П., Кубышева Н. И., Ишанова О. Н., *Особенности метаболизма противовоспалительного цитокина (интерлейкина – 1 β) и оксидантной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита.* Терапевтический архив, 2004; 3: 40-43.

Rezumat

În studiu a fost studiată eficacitatea clinică a preparatului antiinflamator fenspirid la 58 de pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă în exacerbare.

Includerea acestui remediu în tratamentul complex al bronhopneumopatiei cronice obstructive favorizează o regresie timpurie a principalelor simptome clinice ale bolii. Concomitent cu efectul pozitiv asupra simptomatologiei clinice, preparatul asigură o diminuare mai evidentă sau normalizarea indicilor inflamației sistemice și a nivelului citokinelor proinflamatoare. Astfel, la finele curei de tratament, concentrația IL-1β a scăzut de 4,8 ori, IL – 8 de 2,5 ori și TNF-α – de 4,6 ori, pe când în lotul-martor reducerea acestor indici a fost mai puțin pronunțată.

Summary

According the 58 patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation phase was studied the clinical efficacy of anti-inflammatory drug Fenspirid. Inclusion of this preparation in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease favors an early regression of the main clinical symptoms of the disease.

The positive effect on clinical symptoms, most obvious preparation ensures a reduction or normalization of indices of systemic inflammation and cytokines. So, the concentration of IL 1β end of the cure of the treatment, decreased 4.8 times, 2.5 times IL-8 and TNF-α, while the control group who received only basic anti-inflammatory preparations was a less pronounced reduction of inflammatory cytokines.

Резюме

У 58 больных хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения изучена клиническая эффективность противовоспалительного препарата фенспирид. Включение в комплексную терапию фенспирида способствует более ранней регрессии основных клинических симптомов заболевания. Наряду с положительным влиянием на клиническую симптоматику, препарат обеспечивает более выраженное уменьшение

или нормализацию маркеров системного воспаления и показателей цитокинового баланса. Так, к окончанию курса лечения концентрация ИЛ-1 β снизилась в 4,8 раза, ИЛ-8 – в 2,5 раза, ФНО- α – в 4,6 раза, в то время как в контрольной группе, получавших только базисное лечение, отмечено менее выраженное снижение концентрации противовоспалительных цитокинов.

EFICACITATEA ŞI INOFENSIVITATEA TRATAMENTULUI ANTIINFLAMATOR DE DURATĂ ÎN EVOLUȚIA STABILĂ A BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE

Serghei Buturov, dr. în med., asist.,

Veaceslav Gonciar, dr. hab., prof. univ.,

Ivan Butorov, dr. hab., prof. univ.

Valentin Calancea, dr. în med., conf. univ.,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) este o boală caracterizată prin limitarea fluxului de aer, care nu este complet reversibilă. Limitarea fluxului de aer este de obicei progresivă și asociată cu un răspuns anormal inflamator al plămânilor la particule nocive sau gaze. Bronhopneumopatia cronică obstructivă este una dintre cele mai importante probleme ale medicinei moderne, din cauza prevalenței ei semnificative, a ratei ridicate de mortalitate și invaliditate printre pacienții de vârstă aptă de muncă [5].

Tratamentul medicamentos al BPCO are drept scop profilaxia exacerbărilor maladiei, ameliorarea calității vieții pacienților [4]. Spectrul de remedii recomandat pentru tratamentul de menținere de durată este destul de larg: glucocorticoizi cu durata acțiunii scurtă sau lungă, antioxidanți și vaccinuri. A fost demonstrat faptul că tratamentul prelungit cu corticosteroizi inhalatori poate diminua simptomele la acest grup de pacienți, scade riscul apariției complicațiilor. Însă, în pofida unor succese, oportunitățile tratamentului bronholitic al BPCO, inclusiv cu preparate de lungă durată, rămân destul de limitate, fără vreo influență semnificativă asupra evoluției naturale a maladiei. Acest fapt se datorează progresării continue a obstrucției bronșice și a insuficienței respiratorii cronice, verigă patogenetică a căroră sunt persistența inflamației și remodelarea sistemului bronhopulmonar – elemente asupra cărora bronhodilatatoarele moderne au o influență limitată [1].

În legătură cu cele expuse mai sus, merită o aten-

ție deosebită și sunt justificate științific cercetările care ar elucida eficacitatea clinică a remediilor antiinflamatorii în tratamentul și profilaxia exacerbărilor BPCO. În acest sens, speranțe deosebite prezintă o nouă generație de inhibitori ai mediatorilor proinflamatori sau ai receptorilor acestora, utilizată în calitate de preparate antiinflamatoare pentru tratamentul de cură și pe termen lung al pacienților cu BPCO [2]. Printre preparatele moderne cu efect antiinflamator în BPCO un interes deosebit îl prezintă remediul *fen-spirid* [3].

Scopul lucrării constă în studierea eficacității și inofensivității tratamentului antiinflamator de durată lungă al BPCO cu evoluție stabilă.

Materiale și metode

Studiul a inclus 58 de pacienți cu diagnosticul de BPCO cu evoluție stabilă. Diagnosticul a fost stabilit în conformitate cu criteriile GOLD (2005), prin anamneză și instrumental (VEMS/CVP \leq 70%, creșterea VEMS \leq 12% și \leq 200 ml la aplicarea probei cu β_2 -agoniști).

Cu scopul aprecierii inofensivității medicamentelor administrate, au fost efectuate investigații clinice și biochimice. Pentru a evalua intensitatea peroxidării lipidice (POL) și activitatea sistemului antioxidant (SAO), au fost determinate: activitatea antioxidantă (SAO), activitatea superoxid-dismutazei (SOD) și catalazei (CAT). Intensitatea POL a fost estimată prin conținutul în sânge al dialdehidei malonice (DAM), concentrația căreia a fost determinată prin metoda colorimetrică, folosind acidul tiobarbituric. Cuantificarea citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF α) în sângele venos a fost efectuată prin metoda ELISA, folosind sistemele de test-diagnostic ale Companiei „Протеиновый контур” și „Цитокин” (Sankt Petersburg), prin metoda descrisă de producător.

Studiul funcției respirației externe (FRE) a fost realizat în conformitate cu recomandările Societății Respiratorii Europene. Ventilația pulmonară a fost examinată prin spirometrie: se înregistrau VEMS, CVP și raportul VEMS/CVP. Testarea reversibilității obstrucției bronșice a fost efectuată în conformitate cu recomandările GOLD 2005. Indicii spirometriei au fost apreciați în comparație cu valorile corespunzătoare în funcție de vârstă, înălțime, sex, fiind exprimată în procente. Testul de mers timp de 6 minute a fost efectuat în conformitate cu protocolul standard.

Toate datele sunt prezentate ca $M \pm m$. Veridicitatea diferențelor dintre indicii cantitativi omonimi în cadrul lotului a fost determinată folosind criteriile par t-Student și Wilcoxon. Pentru evaluarea diferențelor de performanță în cadrul lotului, a fost folosit testul ANOVA. Diferențele au fost considerate statistic veridice pentru $p < 0,05$. Prelucrarea statistică a fost

efectuată cu ajutorul pachetului de programe „Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.”.

Rezultatele obținute

În urma randomizării, toți pacienții au fost divizați în 3 loturi: I lot – 18 pacienți cărora li s-a administrat fenspirid în doză de 160 mg/zi timp de 6 luni, ca supliment la tratamentul cu bromură de tiotropiu; lotul II – 19 bolnavi care au primit beclometazon dipropionat în doză de 400 mcg/zi, în asociere cu bromură de tiotropiu; lotul III – 21 de pacienți care au luat bromură de tiotropiu câte 18 mcg o dată în zi. Loturile de pacienți au fost comparabile după vârstă și durata bolii. Frecvența exacerbărilor a fost aproximativ aceeași în toate loturile: în I lot – 2,63±0,26, în al II-lea – 2,64±0,25 și în al III-lea – 2,58±0,27 cazuri în an. În ansamblu, indicele cumulativ a fost: în I lot – 5,43±0,14 puncte, în al II-lea – 5,48±0,15 și în al III-lea – 5,52±0,13 puncte, diferențele dintre indicii celor trei loturi fiind statistic neveridice.

Dinamica simptomelor clinice la bolnavii cu BPCO în faza de remisiune, pe fundalul tratamentului de lungă durată (6 luni) cu preparate antiinflamatorii și bronholitice, este prezentată în tabel. Din aceste date se observă că, indiferent de terapia efectuată, a avut loc regresarea simptomelor clinice principale la bolnavii din toate cele trei loturi, însă ea se deosebea esențial în funcție de tratamentul administrat. La bolnavii care au primit terapia complexă cu fenspirid, deja peste 3 luni de tratament s-a determinat o regresare însemnată și veridică a tuturor simptomelor

respiratorii, iar peste 6 luni a dispărut simptomatologia nocturnă. Utilizarea în tratamentul de durată a dipropionatului de beclometazon a dus la regresarea veridică a simptomelor respiratorii doar peste 6 luni de tratament. La pacienții care au primit bromură de tiotropiu, peste 6 luni de tratament dinamica indicilor studiați a fost pozitivă, însă o diferență statistic veridică s-a înregistrat doar la indicii dispneei, care s-au diminuat de 1,4 ori (p<0,05).

Administrarea fenspiridului în tratamentul complex al BPCO în lotul I de pacienți a contribuit la normalizarea mai rapidă a markerilor inflamației sistemice decât în loturile II și III. Peste 3 luni s-a produs o scădere semnificativă a VSH – de la 14,3±1,5 până la 8,4±1,1 mm/h (p<0,01), nivelul acidului silic a scăzut de la 218,4±2,1 până la 184,5±2,3 un. (p<0,001), al seromucoidei – de la 0,312±0,05 până la 0,216±0,04 un. (p>0,1), fibrinogenului – de la 4,4±0,2 până la 3,1±0,2 g/l (p<0,01). S-a observat și scăderea nivelului P-CR de la 9,8±1,0 până la 6,3±0,8 mcg/ml (p<0,01), dar nu a atins valori normale la mai mult de jumătate din pacienții acestui lot (la 10 – 55,5%); doar peste 6 luni de tratament acest indice s-a normalizat (de la 9,8±1,1 până la 5,3±0,9 mg/ml, p<0,01).

După 6 luni de tratament, indicele citozei în spută a scăzut de 1,4 ori (de la 4,8±0,3 până la 3,4±0,3·10⁶ celule/ml, p<0,001), cantitatea neutrofilelor – de 1,6 ori (de la 53,9±1,33 până la 34,3±1,13%, p<0,001), a limfocitelor – de 1,2 ori (de la 7,6±0,54 până la

Dinamica simptomelor clinice (în puncte) pe parcursul tratamentului de durată

Indicele (puncte)	Loturile bolnavilor investigați		
	Lotul I (n=18)	Lotul II (n=19)	Lotul III (n=21)
Tusea:			
Inițial	1,44±0,12	1,37±0,13	1,42±0,12
peste 3 luni	0,92±0,10**	1,02±0,15	1,29±0,13
peste 6 luni	0,54±0,13***	0,72±0,10**	1,24±0,12
Sputa:			
inițial	1,22±0,10	1,26±0,11	1,27±0,12
peste 3 luni	0,89±0,12*	1,12±0,13	1,12±0,15
peste 6 luni	0,36±0,11***	0,68±0,12**	1,03±0,14
Dispneea:			
inițial	1,34±0,12	1,38±0,14	1,40±0,13
peste 3 luni	0,82±0,11**	0,98±0,15	1,27±0,14
peste 6 luni	0,50±0,12***	0,70±0,13**	1,02±0,12*
Raluri uscate:			
inițial	1,01±0,17	1,08±0,19	1,03±0,16
peste 3 luni	0,76±0,11	0,91±0,10	0,93±0,12
peste 6 luni	0,38±0,12**	0,56±0,14*	0,89±0,13
Simptomatologia nocturnă:			
inițial	0,42±0,10	0,39±0,11	0,40±0,12
peste 3 luni	0,10±0,02**	0,28±0,10	0,34±0,09
peste 6 luni	0	0,12±0,08*	0,23±0,07
Indicele cumulativ:			
inițial	5,43±0,14	5,48±0,15	5,52±0,13
peste 3 luni	3,68±0,13***	4,23±0,13***	4,95±0,11**
peste 6 luni	1,78±0,12***	2,78±0,12***	3,17±0,14***

Notă: *p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; diferența dintre indicii inițiali și peste 3 și 6 luni de tratament este statistic veridică.

6,0±0,51%, $p<0,05$); numărul de macrofage alveolare a crescut de 1,4 ori (de la 28,6±1,93 până la 41,2±1,59%, $p<0,001$). După 3 luni de tratament cu fenspirid, nivelul de IL-1 $_{\beta}$ a scăzut de la 49,2±3,21 până la 33,8±3,54 pg/ml (cu 31,4%, $p<0,01$), către luna a 6-a – de 2,5 ori și a constituit pentru întregul lot 19,6±3,32 pg/ml ($p<0,001$). Peste 3 luni de observare s-a redus activarea TNF α de la 46,8±4,32 până la 30,4±4,42 pg/ml (cu 35,1%, $p<0,05$) și până la 18,2±3,81 pg/ml ($p<0,001$) peste 6 luni de tratament, rămânând însă mai înaltă de 2,6 ori decât în lotul-martor. Către sfârșitul lunii a 6-a de tratament cu fenspirid, conținutul IL-8 a scăzut de la 69,7±5,21 până la 29,4±4,48 pg/ml sau de 2,4 ori ($p<0,001$), comparativ cu datele inițiale. Necesitatea de a inhala salbutamol a fost mai mică pe parcursul întregii perioade de cercetare, însă scăderea numărului de inhalații cu salbutamol a atins veridicitate statistică în acest lot doar la sfârșitul lunii a 6-a de tratament ($p<0,001$).

În lotul de pacienți care administrau dipropionat de beclometazon, markerii inflamației sistemice au scăzut treptat și numai peste 6 luni de tratament majoritatea indicilor au atins valori normale: nivelul acidului sialic a scăzut de la 213,1±1,8 până la 191,3±1,7 un. ($p<0,001$), al seromucoidului – de la 0,306±0,04 până la 0,238±0,05 un. ($p>0,1$), fibrinogenului – de la 4,2±0,25 până la 3,6±0,21 g/l ($p>0,1$), P-CR – de la 9,98±0,96 până la 8,63±0,94 mcg/ml ($p>0,1$); la 10 (52,6%) pacienți nu au atins valorile normale. La încheierea celor 6 luni de tratament, indicele citozei a scăzut de 1,2 ori (de la 4,95±0,41 până la 3,97±0,38·10⁶ celule/ml, $p>0,1$), conținutul neutrofilelor – de 1,3 ori (de la 54,0±1,37 până la 40,8±1,19%, $p<0,001$), al limfocitelor – de 1,1 ori (de la 7,78±0,52 până la 7,01±0,49%, $p>0,1$), numărul macrofagelor alveolare a crescut de 1,3 ori (de la 29,0±1,84 până la 37,9±1,58%, $p<0,01$).

Tratamentul administrat a contribuit la reducerea tuturor citokinelor proinflamatorii, dar declinul lor a fost mai puțin pronunțat în comparație cu pacienții din I lot. Astfel, către luna a 3-a de tratament, nivelul IL-1 $_{\beta}$ a scăzut de la 48,7±3,34 până la 36,8±3,48 pg/ml (cu 24,5%, $p<0,05$), iar peste 6 luni – de 1,9 ori (25,9±3,41 pg/ml, $p<0,001$), rămânând de 3 ori mai înalt decât în lotul-martor. În același timp, TNF α s-a redus cu 19,0%, și doar la sfârșitul tratamentului de lungă durată el a atins nivelul veridic. În pofida scăderii semnificative a activității TNF α , conținutul acestei citokine în sânge a rămas mai înalt de 4,2 ori decât în lotul-martor. Necesitatea inhalării de salbutamol la pacienții lotului studiat timp de 6 luni nu s-a redus semnificativ, diferențele indicilor fiind statistic neveridice.

În lotul de pacienți care au administrat bromură

de tiotropiu, către sfârșitul lunii a 3-a de tratament nu s-au observat schimbări semnificative ale markerilor inflamației sistemice și numai peste 6 luni de tratament fibrinogenul a atins valorile normale (de la 4,3±0,21 până la 3,8±0,26 g/l, $p>0,1$), restul indicilor rămânând crescuți: nivelul acidului sialic a scăzut de la 222,8±2,6 până la 217,7±2,7 un. ($p>0,1$), al seromucoidului – de la 0,318±0,6 până la 0,299±0,7 de un. ($p>0,1$), P-CR – de la 9,67±1,06 până la 8,47±0,91 mcg/ml ($p>0,1$) și nu a atins nivelul normal la 13 (61,9%) din 21 de pacienți.

Pe fundalul tratamentului cu bromură de tiotropiu, indicii citozei, procentajul de neutrofile și limfocite în spută nu s-au modificat substanțial, numărul de macrofage alveolare a crescut de la 27,8±1,82 până la 32,5±1,78%, dar aceste modificări și diferențele lor au fost statistic ne semnificative. La administrarea de lungă durată a bromurii de tiotropiu s-a observat scăderea activării tuturor citokinelor proinflamatorii: peste 3 luni de tratament, nivelul de IL-1 $_{\beta}$ a scăzut de la 50,8±2,99 până la 42,6±2,98 pg/ml (cu 16,2%, $p>0,1$), iar la finele tratamentului s-a micșorat de 1,5 ori și a constituit integral pe lot 34,2±3,51 pg/ml ($p<0,01$). În același timp, pe fundalul administrării bromurii de tiotropiu, peste 3 luni de tratament activarea TNF α s-a diminuat de la 49,8±4,62 până la 39,9±4,67 pg/ml (cu 19,8%, $p>0,1$), iar peste 6 luni de tratament – până la 35,9±4,58 pg/ml ($p<0,05$), rămânând de 5 ori mai înalte decât în lotul-martor. La încheierea a 6 luni de tratament, conținutul IL-8 în sânge s-a micșorat de la 71,2±5,94 până la 43,8±5,45 pg/ml sau de 1,6 ori ($p<0,01$), comparativ cu datele inițiale. Tratamentul efectuat a favorizat o ușoară reducere a cererii de inhalare de salbutamol, însă diferențele dintre indicii datelor inițiale și ai celor de peste 6 luni de tratament au fost statistic neveridice.

Monitorizarea pacienților tratați cu diferite scheme de terapie a evidențiat diferențe în evoluția proceselor POL-SAO. Astfel, la pacienții care au folosit fenspirid, la a 3-a lună de tratament s-a semnalat o scădere a DAM de 1,3 ori (de la 2,54±0,12 până la 2,01±0,13 nmol/ml, cu 20,8%, $p<0,01$); la 6 luni indicele testat a scăzut de 1,5 ori și a ajuns în întregul lot la 1,69±0,13 nmol/ml ($p<0,001$), dar rămânea de 1,2 ori mai înalt comparativ cu lotul-martor. Către luna a 3-a de tratament, valoarea totală a activității antioxidante din plasma sanguină s-a majorat de la 49,8±0,24 până la 50,1±0,20% ($p>0,1$), peste 6 luni – până la 51,9±0,19% ($p<0,001$). Activitatea SOD, pe fundalul tratamentului desfășurat timp de 3 luni, a crescut de 1,4 ori (până la 0,96±0,03 mg/g Hb, cu 35,2%, $p<0,001$), către luna a 6-a – de 1,8 ori (de la 0,71±0,02 până la 1,28±0,02 mg/g Hb, cu 80,2%, $p<0,001$). Nivelul catalazei în eritrocite s-a majorat

rat, după 3 luni de tratament, de la $6,39 \pm 0,12$ până la $6,51 \pm 0,13$ mg/g Hb ($p > 0,1$); la sfârșitul terapiei a fost semnalată creșterea ei suplimentară cu 9,2% ($p < 0,01$). În lotul de pacienți care au luat fenspirid, s-a observat o scădere statistic semnificativă a concentrației 2,3-DFG (cu 20,8%, $p < 0,001$) și a nivelului P_{450} (cu 29,1%, $p < 0,001$).

Utilizarea dipropionatului de beclometazon în tratamentul pacienților cu BPCO a contribuit la dinamica pozitivă a lipoperoxidării, însă datele obținute au fost mai puțin pronunțate decât în cazul pacienților care au luat fenspirid. Astfel, după 3 luni de tratament, DAM a scăzut de 1,1 ori (de la $2,48 \pm 0,14$ până la $2,27 \pm 0,15$ nmol/ml, $p > 0,1$), după 6 luni – de 1,2 ori și a constituit pentru întregul lot $2,01 \pm 0,13$ nmol/ml ($p < 0,05$). Valoarea totală a activității antioxidante din plasma sangvină s-a majorat după 3 luni de tratament de la $49,7 \pm 0,23$ până la $49,9 \pm 0,21\%$ ($p > 0,1$), iar după 6 luni – de la $49,7 \pm 0,23$ până la $50,1 \pm 0,18\%$ ($p > 0,1$). Activitatea SOD a crescut, comparativ cu datele inițiale, de 1,3 ori, atingând nivelul de $0,99 \pm 0,01$ mg/g Hb ($p < 0,001$). Nivelul catalazei în eritrocite a crescut, timp de 3 luni de tratament, de la $6,43 \pm 0,14$ până la $6,49 \pm 0,11$ mg/g Hb ($p > 0,1$), în 6 luni – până la $6,67 \pm 0,12$ mg/g Hb ($p > 0,1$). Creșterea semnalată a catalazei pe fundalul tratamentului efectuat nu a dus la normalizarea nivelului enzimei date, doar la 10 (52,6%) din 19 pacienți din acest lot nivelul catalazei era în conformitate cu norma. Concentrația de 2,3-DFG la bolnavii investigați a scăzut cu 15,3% ($p < 0,01$).

Pacienții care au administrat bromură de tiotropiu nu au diferențe veridice în dinamica nivelului DAM între datele inițiale și cele de peste 6 luni de tratament, cu toate că a existat o tendință spre ameliorare. După 3 luni de terapie, nivelul SOD a crescut de la $0,72 \pm 0,03$ până la $0,80 \pm 0,01$ mg/g Hb ($p < 0,05$), iar după 6 luni – de la $0,72 \pm 0,03$ până la $0,87 \pm 0,01$ mg/g Hb ($p < 0,001$). Nu au fost observate modificări pozitive semnificative, după 6 luni de tratament, în evoluția dinamică catalazei. Pe parcursul terapiei nu au fost depistate diferențe certe între concentrațiile 2,3-DFG și P_{450} .

Micșorarea simptomelor respiratorii pe parcursul tratamentului pe termen lung cu fenspirid demonstrează reducerea expresiei hiperinflației pulmonare, ca urmare a ameliorării pasajului bronșic, fapt demonstrat prin creșterea CVP, VEMS și VEMS/CVP. La sfârșitul lunii a 3-a de tratament, VEMS a crescut în medie cu 6,7% față de datele inițiale (de la $67,0 \pm 4,2$ până la $71,5 \pm 2,9\%$, $p > 0,1$), cu o ulterioară creștere până la 19,1% la 6 luni de tratament (de la $67,0 \pm 4,2$ până la $79,8 \pm 2,7\%$, $p < 0,05$). Analizând dinamica CVP, menționăm că, până la sfârșitul lunii

a 3-a de terapie, acest indice a crescut cu 6,9% (de la $73,4 \pm 3,1$ până la $78,5 \pm 2,3\%$, $p > 0,1$); o majorare statistic semnificativă a CVP a fost observată doar peste 6 luni de tratament (cu 11,5%, de la $73,4 \pm 3,1$ până la $81,9 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$). La sfârșitul lunii a 3-a s-a înregistrat o creștere a VEMS/CVP cu 8,3% față de valoarea inițială ($p > 0,1$) și numai la încheierea tratamentului de 6 luni această cifră a crescut cu 15,7% (de la $71,8 \pm 3,9$ până la $83,1 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$).

Aceste schimbări pozitive ale FRE au contribuit la ameliorarea schimbului de gaze în pulmonii. Astfel, PaO_2 s-a majorat de la $72,1 \pm 1,8$ până la $81,9 \pm 1,9$ mmHg (cu 13,5%, $p < 0,01$), $PaCO_2$ a scăzut de la $44,5 \pm 2,1$ până la $38,1 \pm 1,9$ mmHg (cu 14,3%, $p < 0,05$). Creșterea toleranței la efortul fizic, după 6 luni de tratament, a constituit 17,5% (de la $403,8 \pm 18,6$ până la $474,5 \pm 15,9$ m, $p < 0,01$).

În lotul de pacienți în tratamentul complex al căruia a fost inclus și beclometazon dipropionat, până la sfârșitul lunii a 3-a VEMS a crescut cu 2,2% (de la $69,3 \pm 4,8$ până la $70,8 \pm 3,1\%$, $p > 0,1$), peste 6 luni – cu 7,2% (de la $69,3 \pm 4,8$ până la $74,3 \pm 2,8\%$, $p > 0,1$). Analizând dinamica indicelui CVP, a fost depistată creșterea acestuia, după 3 luni de tratament, cu 1,2% (de la $74,5 \pm 3,3$ până la $75,4 \pm 2,8\%$, $p > 0,1$) și cu 5,2% (de la $74,5 \pm 3,3$ până la $78,4 \pm 2,7\%$, $p > 0,1$) după 6 luni de terapie, comparativ cu valorile inițiale. Indicele VEMS/CVP a crescut, în comparație cu valoarea inițială, cu 2,2% după 3 luni și cu 4,7% – după 6 luni de tratament ($p > 0,1$). Schimbări semnificative în componența gazoasă a sângelui nu au fost stabilite. Tratamentul efectuat a contribuit la majorarea toleranței la efortul fizic, creșterea constituind 14,7% (de la $409,51 \pm 19,51$ până la $469,83 \pm 14,75$ m, $p < 0,05$).

La pacienții care au fost tratați cu bromură de tiotropiu s-a observat o dinamică pozitivă a tuturor indicilor analizați ai FRE, dar ea a fost atât de neînsemnată, încât diferențele indicilor, comparativ cu valorile inițiale, au fost statistic ne semnificative, atât la 3, cât și la 6 luni de tratament. Nu au fost înregistrate schimbări esențiale și semnificative în componența gazoasă a sângelui. Creșterea toleranței la efortul fizic a fost de numai 4,0% (de la $411,2 \pm 15,7$ până la $427,7 \pm 15,9$ m, $p > 0,1$).

În lotul pacienților tratați cu fenspirid, numărul mediu de exacerbări raportat la 1 pacient a scăzut de la $2,63 \pm 0,26$ până la $1,21 \pm 0,40$ ($p < 0,01$) sau de 2,2 ori; în cazul terapiei cu beclometazon dipropionat – de la $2,64 \pm 0,25$ până la $1,73 \pm 0,24$ ($p < 0,05$) sau de 1,5 ori; în lotul celor tratați cu bromură de tiotropiu, frecvența exacerbărilor anuale a scăzut de 1,2 ori (de la $2,58 \pm 0,27$ până la $2,09 \pm 0,33$, $p > 0,1$).

Tratamentul efectuat cu fenspirid a dus la creșterea veridică a parametrului somn/repaus – de la

47,8±2,4 până la 56,1±2,8 ($p<0,05$), a spiritualității – de la 52,3±2,1 până la 58,7±1,9 ($p<0,05$). Au crescut în mod semnificativ parametrii activității habituale – de la 56,0±1,5 până la 61,6±1,3 ($p<0,01$), stării fizice – de la 44,0±1,5 până la 48,9±1,7 ($p<0,05$), stării psihologice – de la 50,2±1,2 până la 54,5±1,3 ($p<0,01$) și s-a redus valoarea dependenței de medicamente și de suportul medical – de la 43,9±0,9 până la 38,8±0,8 ($p<0,001$). În consecință, în urma tratamentului efectuat, calitatea vieții pacienților din acest lot s-a îmbunătățit, conform scalelor care reflectă sănătatea fizică și mentală. Tratamentul cu beclometazon dipropionat nu a avut efect semnificativ asupra indicilor stării psihologice a pacienților și numai parametrul dependenței de medicamente și îngrijire medicală a scăzut de la 44,1±0,8 până la 41,2±0,6 ($p<0,01$). În procesul de evaluare a calității vieții pacienților din al 3-lea lot, nu au fost depistate diferențe semnificative și veridice între datele inițiale și cele de peste 6 luni de tratament.

Toleranța la terapia cu fenspirid timp de 6 luni a fost bună. La 1 (5,6%) din 18 pacienți, în primele zile de tratament au fost observate efecte adverse (gust amar în gură, greutate în hipocondrul drept). La nici un pacient care a folosit fenspirid timp de 6 luni nu a fost depistată o dinamică negativă a parametrilor biochimici ai sângelui. Reacțiile adverse au fost minime și nu au necesitat tratament de corijare.

Concluzii

1. Administrarea fenspiridului timp de 6 luni pacienților cu BPCO cu evoluție stabilă contribuie la micșorarea manifestărilor clinice ale maladiei și markerilor inflamației sistemice, la majorarea semnificativă a VEMS și a toleranței la efortul fizic, având drept urmare reducerea numărului exacerbărilor cu mai mult de 2 ori și micșorarea duratei lor de 1,9 ori, comparativ cu lotul de pacienți care au folosit bromură de tiotropiu.

2. Sinteza parametrilor clinico-biochimici, efectuată la finele tratamentului de cură și pe termen lung cu fenspirid, demonstrează un profil bun de inofensivitate a preparatului în calitate de supliment la terapia-standard a BPCO.

3. Tolerabilitatea tratamentului de 6 luni cu fenspirid a fost bună și doar în 5,6% din cazuri au fost semnalate efecte secundare, care nu au necesitat tratament de corijare.

Bibliografie

1. Bourbeau J., Christodoulopoulos P., Maltais F. et al., *Effect of salmeterol/ fluticasone propionate on airway inflammations in COPD: a randomized controlled trial.* Thorax, 2007; 62: 938-943.
2. Irwin R.S. et al., *Diagnosis and management of cou-*

gh: ACCP evidence – based clinical practice guidelines. Chest, 2006; 129: 1-292.

3. Kardos P., Wencker M., Glaab T. et al., *Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2007; 175: 144-149.

4. Авдеев С.Н., *Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание.* Пульмонология, 2007; 2: 104-116.

Rezumat

Scopul studiului a fost studierea aspectelor clinico-farmacologice ale fenspiridului în tratamentul de lungă durată al BPCO cu evoluție stabilă. Studiul efectuat a fost clinic-analitic și prospectiv. Subiecții de studiu au fost selectați în mod aleatoriu, recrutarea cărora s-a bazat atât pe criterii de includere, cât și de excludere. Culegerea datelor pentru cercetarea clinică a fost de tip „caz-martor”.

Au fost obținute date științific autentice despre eficacitatea clinică a fenspiridului în BPCO perioada stabilă. Includerea remediului antiinflamator fenspirid în schema de tratament al BPCO contribuie la regresivitatea rapidă a principalelor manifestări clinice ale bolii, reducerea markerilor inflamației bronșice și sistemice, gradului de obstrucție a căilor respiratorii. Este argumentat științific faptul că utilizarea fenspiridului în asociere cu remedii bronholitice reduce durata medie și frecvența exacerbărilor BPCO practic de 2 ori. Datele obținute justifică necesitatea includerii fenspiridului în calitate de remediu de bază al tratamentului complex în perioadele stabile ale maladiei.

Summary

Aim and objectives: to study the clinical and pharmacological aspects of Fenspiride in the short and long term treatment of COLD of stable evolution. The performed research represents a prospective clinical and analytical study. The considered lots included comparable groups. The data selection for the clinical research was “case-control” type.

There have been obtained scientific data about the clinical efficacy of Fenspiride in COLD of stable period. Including the anti-inflammatory drug Fenspiride into the treatment scheme of the exacerbations of COLD causes a more rapid regression of the main respiratory symptoms of the pathology, reduces the markers of systemic and bronchial inflammation, the degree of the respiratory tract obstruction. It is scientifically proven that the usage of Fenspiride in association with the standard broncholytic therapy reduces the period and the frequency of the COLD exacerbations approximately 2 times. The obtained data confirm that it is necessary to include Fenspiride as the main remedy in the complex therapy of COLD stable period.

Резюме

Цель исследования – изучить клинико-фармакологические аспекты длительного применения фенспирида при стабильном течении ХОБЛ. В работе использовался проспективный, клинико-аналитический

метод. Проведенные исследования включали сопоставимые группы. Отбор данных для клинических исследований был по типу «случай-контроль».

Получены научные данные о клинической эффективности фенспирида при стабильном течении ХОБЛ, что способствует более быстрой регрессии основных клинических проявлений заболевания, снижению уровня маркеров бронхиального и системного воспаления, уменьшению степени обструкции дыхательных путей. Научно обосновано, что применение фенспирида в сочетании со стандартной бронхолитической терапией снижает среднюю длительность и количество обострений ХОБЛ практически в 2 раза.

PERSPECTIVELE TRATAMENTULUI CU OZONOTERAPIE AL PACIENȚILOR VÂRSTNICI

Nicolae Bodrug, dr. hab. în med., prof. univ.,

Doina Barba, dr. în med., conf. univ.,

Anatolie Negară, dr. în med., conf. univ.,

Ala Zlatovcean, medic-geriatru,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitate

Cardiopatia ischemică, în pofida numeroaselor studii efectuate privind diagnosticul și tratamentul, continuă să fie o problemă actuală a medicinei interne, din cauza afectării calității vieții persoanelor vârstnice [3, 4, 7]. Răspândirea continuă și globală a morbidității prin cardiopatie ischemică, majorarea afecțiunilor asociate, estimarea impactului etiopatogenic al afecțiunilor cardiace în evoluția pacienților vârstnici au o importanță majoră atât în lume, cât și în R. Moldova, unde aceste maladii au o incidență ridicată [1, 2, 6], în creștere continuă, cu o evoluție și un pronostic dificile. Globalizarea problemelor definite de cardiopatia ischemică dictează necesitatea de a preciza aspectele epidemiologice, particularitățile structurale, optimizarea diagnosticului și tratamentului complex al acestei maladii [4, 9].

Aceasta argumentează actualitatea elaborării noilor metode nemedicamentoase de tratament al stenocardiei de efort stabile, ce vor permite micșorarea dozelor de preparate medicamentoase și, ulterior, diminuarea influenței iatrogene asupra sistemului cardiovascular [8].

Scopul studiului a fost aprecierea eficacității clinico-paraclinice și a tolerabilității tratamentului complex cu ozonoterapie, cu ajutorul probelor veloergometrice la bolnavii vârstnici cu cardiopatie ischemică.

Materiale și metode

Studiul a fost axat pe studierea a 40 de pacienți vârstnici cu angor pectoral de efort stabil, dintre care 28 de bărbați și 12 femei, cu vârsta cuprinsă între 61 și 70 de ani (în medie – 65,6±4,4 ani), supravegheați pe parcursul a 5 ani de la debutul maladiei și spitalizați în IMSP SCMS. S-a efectuat un studiu simplu, deschis, observațional privind eficacitatea ozonoterapiei în formă de perfuzii intravenoase de ser fiziologic ozonat de 200 ml, cu concentrația de ozon 2,5 mg/litru, cu interval de o zi, numărul total fiind de 10 proceduri. S-au studiat particularitățile clinico-evolutive și ale tolerabilității ozonoterapiei cu ajutorul probelor veloergometrice la bolnavii cu CPI, cu angor pectoral stabil din grupul pacienților vârstnici [3, 5].

Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic, cu evaluarea stării lor, frecvenței crizelor anginoase, numărului de comprimate de nitroglicerină luate în cursul unei săptămâni, tolerabilitatea și efectele adverse ale ozonoterapiei. A fost evaluat statutul clinic, inclusiv cu aprecierea frecvenței contracțiilor cardiace, a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, clasei funcționale al insuficienței cardiace cronice și cardiopatiei ischemice. A fost efectuată electrocardiografia în 12 derivate; proba cicloergometrică; ecocardiografia cordului; evidența reacțiilor adverse prin interogarea pacienților la fiecare vizită de control; aprecierea calității vieții. Diagnosticul de cardiopatie ischemică și angor pectoral de efort s-au stabilit în conformitate cu recomandările OSRC și CIM-10.

Utilizarea testului de veloergometrie pentru studiul eficacității tratamentului combinat efectuat este o bună reproductibilitate a testării repetate a nivelului pragului cu exerciții fizice, efectuate pe un teren curat, și ne va permite să oferim o evaluare obiectivă a eficienței tipului de tratament. Eficacitatea terapeutică va fi considerată în cazul în care durată pragului de sarcină va avea loc la maximum posibil și o va depăși pe cea din proba veloergometrică originală timp de 2 minute sau mai mult.

Cu scopul determinării toleranței testului de efort, a fost efectuat testul VEM pe bicicleta Companiei «Marquette Ergometre 900 ERG» (Germania), folosind un complex „Cardiosys” de sarcină. În timpul testului VEM a fost făcută ECG în 12 locuri modificate. Testele au fost efectuate în condiții-standard, până și după administrarea tratamentului. Eșantionul a fost considerat pozitiv atunci când s-a înregistrat pe ECG depresii orizontale sau oblice ale segmentului ST mai mari de 1 mm lungime, 0,08 sec. până la punctul j, precum și supradenivelarea segmentului ST de 1 mm și mai mult.

Criteriile pentru evaluarea eficienței tratamentului au fost divizate în 3 grupe principale: criteriile de

I grupă s-au bazat pe probe VEM repetate. Criteriile din grupa II au fost asociate cu manifestările clinice ale maladiei: numărul mediu de accese anginoase pe săptămână, valoarea medie de comprimate de nitroglicerină luate pentru cuparea durerilor cardiace timp de o săptămână; CF în angină clasificată de Societatea Canadiană de Cardiologie, până și după tratamentul administrat. Criteriile pentru a III-a grupă au fost estimate vizavi de evaluarea eficacității tratamentului participanților la studiu de către pacienți și medici. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic prin intermediul pachetului de programe statistice „Microsoft Excel 2007”. Datele cantitative înregistrate cu distribuția normală sunt prezentate ca $M \pm m$, unde M este media aritmetică, iar m – deviația-standard. Veridicitatea statistică s-a acceptat în cazul în care intervalul de încredere $> 95\%$. Diferențele au fost considerate statistic veridice când $p < 0,05$.

Rezultate

În urma studiului efectuat la 40 de pacienți vârstnici evaluați, s-au estimat în 43,5% cazuri acuze de cardialgie, palpitații, dereglări de ritm cardiac și dispnee ($p < 0,05$). La 30,4% dintre pacienții vârstnici cu angor pectoral de efort stabil s-au determinat dureri de scurtă durată în regiunea precardiacă: în 10,8% din cazuri durerile aveau caracter înțepător, iar la 19,6% din pacienți – caracter ischemic. Conform rezultatelor evaluării, la 76,1% din pacienții vârstnici au fost înregistrate diferite tipuri de dispnee: expiratorie – 26,1%, inspiratorie – 13%, mixtă – 54,4% din cazuri. La bolnavii vârstnici cu angor pectoral de efort stabil, ce urmau tratament combinat cu ozon adițional la tratamentul de bază, s-a marcat scăderea numărului de episoade anginoase pe săptămână cu 87,3%, de la $9,1 \pm 0,5$ până la $0,25 \pm 0,03$ min. ($p < 0,001$), diminuarea consumului de nitroglicerină la 0-1 compr./zi, scăderea amplitudinii medii de deviație a segmentului ST de la $1,5 \pm 0,3$ până la $0,2 \pm 0,1$ mm ($p < 0,01$), scăderea subiectivă a senzației de dispnee, a palpitațiilor și a dereglărilor de ritm cardiac. Această dinamică a fost înregistrată deja după 8-10 zile de tratament și a persistat stabilă până la finele lui.

În lotul-martor, consumul de nitroglicerină s-a diminuat cu 45%, iar durata episoadelor anginoase – de la $9,3 \pm 0,5$ până la $2,4 \pm 0,09$ min. ($p < 0,01$). Deviația segmentului ST în acest lot s-a micșorat de la $1,6 \pm 0,3$ până la $0,7 \pm 0,2$ mm ($p < 0,01$). La finele curei de tratament, simptomele principale ale angorului pectoral de efort stabil la persoanele vârstnice au regresat semnificativ la bolnavii din ambele loturi, însă la cei care au efectuat concomitent și ozonoterapie acest indicator a avut o dinamică mai semnificativă, în comparație cu lotul-martor.

Includerea în tratamentul complex a ozonoterapiei a contribuit la atenuarea cardialgiei de la $2,8 \pm 0,20$ până la $0,93 \pm 0,16$; ($p < 0,001$), la diminuarea frecvenței palpitațiilor de la $2,6 \pm 0,19$ până la $1,9 \pm 0,16$; ($p < 0,01$), frecvența asocierii dereglărilor de ritm a scăzut de la $2,8 \pm 0,19$ până la $1,14 \pm 0,09$ puncte; ($p < 0,001$). La finisarea curei de tratament, s-a constatat reducerea dispneei la toți bolnavii, însă aceasta a fost mai veridică pe fundalul tratamentului cu ozonoterapie: de la $2,4 \pm 0,21$ la $1,2 \pm 0,16$ puncte ($p < 0,001$) la persoanele vârstnice din lotul de bază, în comparație cu datele pacienților vârstnici din lotul-martor: de la $2,5 \pm 0,18$ la $2,1 \pm 0,14$ puncte ($p > 0,1$). La utilizarea terapiei cu ozon, indicele cumulativ s-a micșorat către ziua a 10-12-a de la $10,6 \pm 0,18$ până la $5,17 \pm 0,11$ (cu 51,2%) sau de 1,5 ori în comparație cu datele din lotul-martor (de la $10,7 \pm 0,16$). Analiza corelațiilor a demonstrat eficiența terapiei cu ozon în complex cu tratamentul standard, ce se caracterizează prin: diminuarea marcată a intensității cardialgiei ($r = 0,41$), reducerea semnificativă a dependenței apariției dispneei la efort ușor sau mediu ($r = 0,49$), micșorarea numărului de pacienți vârstnici cu dereglări de ritm ($r = 0,33$).

La bolnavii vârstnici cu angor pectoral de efort stabil, care urmau curele de tratament cu ozon adițional la tratamentul de bază, s-a estimat scăderea numărului de episoade anginoase pe săptămână cu 87,3%, diminuarea consumului de nitroglicerină la 0-1 compr./zi, reducerea subiectivă a senzației de dispnee, a palpitațiilor și a dereglărilor de ritm cardiac. Această dinamică a simptomelor a fost înregistrată deja după 8-10 zile de tratament și a rămas stabilă până la sfârșitul acestuia. Administrarea curelor de terapie cu ozon a determinat reducerea amplitudinii medii de deviație a segmentului ST de la $1,5 \pm 0,3$ până la $0,2 \pm 0,1$ mm ($p < 0,01$). În lotul-martor, consumul de nitroglicerină s-a diminuat cu 45%, deviația segmentului ST în acest lot s-a micșorat de la $1,6 \pm 0,3$ până la $0,7 \pm 0,2$ mm ($p < 0,01$).

În cadrul studiului actual s-a constatat că la efort maxim în timpul testului veloergometric (TVE) avea loc depresiunea segmentului ST până la $2,1 \pm 0,3$ mm la pacienții vârstnici din lotul de bază și până la $2,3 \pm 0,2$ mm în lotul-martor ($p > 0,1$). Timpul de recuperare a indicilor ECG până la cei inițiali după încetarea efortului a fost de $4,1 \pm 0,4$ și $4,2 \pm 0,5$ min. respectiv ($p > 0,1$). Nu s-au depistat diferențe semnificative statistic între durata ischemiei miocardice și amplitudinea de deviație a segmentului ST ($p > 0,1$). La toți pacienții, în perioada de vârf a testului veloergometric a apărut durerea tipic anginoasă și/sau modificări ischemice pe ECG, ca tip de depresie a segmentului ST orizontală sau oblic descendentă de 1 mm sau mai mare, la o distanță de 0,08 de la punctul j.

Au fost estimate rezultatele testelor veloergometrice efectuate până și la finele tratamentului administrat. S-a apreciat eficiența tratamentului combinat cu ozon la pacienții vârstnici prin majorarea DP de la $188,0 \pm 38,8$ până la $197,0 \pm 44,3$ unități convenționale, a pragului de efort de la $70,0 \pm 25,7$ până la $93,9 \pm 28,8$ Wt, totodată cu creșterea timpului de activitate fără repaus de la $7,0 \pm 3,0$ până la $10,5 \pm 3,4$ min. în medie în cadrul grupului. Paralel cu aceasta, a fost constatată normalizarea TA sistolice, TA diastolice și FCC.

Rezultatele obținute ne confirmă efectul benefic și tolerabilitatea tratamentului complex cu ozonoterapie, cu ajutorul probelor veloergometrice la bolnavii vârstnici cu angor pectoral stabil.

Concluzii

Analizând rezultatele studiului efectuat, putem constata următoarele: includerea în complexul de măsuri medicale întreprinse în tratamentul angorului pectoral de efort stabil cu ozonoterapie la pacienții vârstnici induce majorarea eficienței tratamentului complex, comparativ cu terapia tradițională a acestei maladii; obținerea efectului clinic pozitiv stabil, cu majorarea eficacității tratamentului cu preparate antianginale, prin creșterea toleranței la efort fizic, diminuarea frecvenței acceselor anginale și, ca urmare, micșorarea numărului de comprimate de nitroglicerină administrate. Toate acestea sunt argumente obiective în favoarea utilizării pe larg a acestei metode ca una auxiliară în terapia complexă a angorului pectoral de efort stabil.

Bibliografie

1. Bayliss J., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation, 2007; 97: 37-47.
2. Braunwald E., Zipes D., Braunwald S., *Heart disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. Hardcover, 2400 p., 11\2004. 7ed.
3. Gaziano T., *Cardiovascular Disease in the Developing World and its Cost-Effective Management*. Circulation, 2005; 112: 3547-3553.
4. Gottlieb S.O., *Diagnostic procedures for myocardial ischaemia*. Eur. Heart. J., 2006; 17: 53-58.
5. O'Rourke R.A., *Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease*. Curr. Probl. Cardiol., 2001; 26:193-238.
6. Lithell H. Hansson, L. Skoog et al. *The study on cognition and prognosis in the elderly (SCORE): Principal results of a randomised double blind intervention trial*. 2008; 21: 875-886.
7. Stengard G.H., Zerba K.E., Pekkanen J., Ehnholm C., Nissinen A., Sing C.F., *The polymorphism predicts death from coronary disease in a longitudinal study of elderly men circulation*. 2005; 91: 265-269.

8. Аронов Д.М., Лупанов В.П., *Функциональные пробы в кардиологии*. Москва: МЕД пресс-информ, 2003; с. 28-29.

9. Гиляревский С.Р., *Современные алгоритмы лечения стабильной стенокардии сердца*. 2005.

Rezumat

Studiul a fost axat pe studierea a 40 de pacienți cu angor pectoral stabil, dintre care 28 de bărbați și 12 femei, cu vârstă cuprinsă între 61 și 70 de ani (în medie – $65,6 \pm 4,4$ ani), observați pe parcursul a 5 ani de la debutul maladiei și spitalizați în IMSP SCMS. S-au studiat particularitățile clinico-evolutive și ale tolerabilității ozonoterapiei cu ajutorul probelor veloergometrice la bolnavii cu CPI, cu angor pectoral stabil din grupul pacienților vârstnici. A fost demonstrat că administrarea tratamentului combinat cu ozonoterapie la bolnavii cu CPI induce obținerea efectului clinic pozitiv stabil, cu majorarea eficacității tratamentului cu preparate antianginale, prin creșterea toleranței la efort fizic, diminuarea frecvenței acceselor anginale și, ca urmare, micșorarea numărului de comprimate de nitroglicerină administrate.

Summary

The study was focused on the study of 40 patients with ischemic heart disease, of which 28 men and 12 women, aged 61-70 years (average 65.6 ± 4.4 years) observed over 5 years onset of disease and hospitalized IM SC SP MS. It was assessed the clinical efficacy and tolerance of ozone therapy with bicycle stress test in patients with coronary artery disease and stable angina of elder age groups. It was demonstrated that administration of combination therapy with Ozone therapy in patients with ICC induce positive clinical effect in obtaining stable, with increasing efficacy of antianginal preparations, increasing exercise tolerance, decrease angina frequency and thus accesses - reducing the number of tablets administered nitroglycerin.

Резюме

Исследование было сфокусировано на изучении 40 пациентов с ишемической болезнью сердца, из которых 28 мужчин и 12 женщин в возрасте 61-70 лет (в среднем – $65,6 \pm 4,4$), наблюдаемых на протяжении 5 лет с начала болезни и госпитализированные в больнице Министерства Здравоохранения. Были изучены клинические характеристики и эффективность озонотерапии, ее переносимость у пожилых пациентов. Было установлено, что при применении комбинированной терапии с озонотерапией у больных со стабильной стенокардией имеет положительный клинический эффект, с увеличением эффективности антиангинальных препаратов, повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшением частоты приступов стенокардии, что ведет к сокращению количества таблеток нитроглицерина.

IMPACTUL TRATAMENTULUI CU UNDE MILIMETRICE ASUPRA STĂRII FUNCȚIONALE A FICATULUI ÎN HEPATITA CRONICĂ C

Svetlana Țurcan, dr. în med., conf. cer.,
Vlada-Tatiana Dumbrava, dr. hab. în med.,
 prof. univ., **Anatol Rotaru**, dr. hab. în med.,
 prof. univ., **Iuliana Lupașco**, dr. în med., conf.
 cercet., **Tatiana Burda**,
Ludmila Tofan-Scutaru, dr. în med., conf.
 cercet., **Ina Romanciuc**, dr. în med.,
Gheorghe Harea,
 USMF „Nicolae Testemițanu”

Hepatitele cronice virale reprezintă o problemă stringentă medicală, socială, economică, având în vedere răspândirea largă, morbiditatea în creștere, afectarea populației tinere, invalidizarea, consecințele medico-sociale grave prin dezvoltarea cirozei hepatice și a cancerului hepatic, ce condiționează indici înalți ai mortalității. Mortalitatea prin bolile ficatului se situează pe locul III în structura cauzelor de deces în RM [1, 2]. Problema este agravată de posibilitățile de tratament radical reduse, deoarece acesta presupune administrarea de remedii antivirale costisitoare, cu eficiență relativ joasă (circa 40-70%). În acest context, elaborarea principiilor noi de abordare a acestor pacienți are o importanță majoră.

Metodele fizioterapeutice în hepatologia infecțioasă, nu sunt suficient dezvoltate. O mare parte dintre metodele cu acțiune fizică în cazul hepatitei virale active, sunt contraindicate din cauza riscurilor de efecte adverse [3]. La nivelul cunoștințelor actuale, siguranța și eficacitatea în hepatitele virale a fost dovedită pentru un număr foarte mic de tehnici de fizioterapie: terapie magnetică oscilantă, radiație cu laser infraroșu, electroacupunctura [3, 4].

Efectele negative nu sunt tipice pentru tratamentul cu microunde (UM) [5]. Undele electromagnetice de diapazon milimetric au capacitate scăzută de penetrare în țesutul biologic (0,2 – 0,8 mm), sunt aproape complet absorbite de straturile superficiale ale pielii (de moleculele de apă, de proteine hidratate, de moleculele de colagen, de celulele țesutului conjunctiv), fără a cauza efecte de căldură. Astfel, UM nu acționează direct asupra organelor interne ale pacientului.

Studii experimentale și clinice au evidențiat că undele electromagnetice milimetrice au efecte antiinflamatoare, imunoreglatoare, antioxidante, normalizează homeostazia hormonală și mai au un șir de alte efecte benefice [6, 7].

În sursele disponibile de literatură de specialitate (MeLine, PubMed, E-library, dissercat etc.), noi am găsit doar un singur studiu privind influența tratamentului cu microunde asupra datelor paraclinice și asupra evoluției clinice a hepatitelor virale [8], în special pentru hepatita B. Studii randomizate, controlate referitor la *acțiunea undelor milimetrice asupra hepatitei cronice C nu au fost efectuate*, din care motiv este argumentat scopul cercetărilor noastre.

Scopul studiului a fost evaluarea impactului undelor milimetrice asupra stării funcționale a ficatului la pacienți cu hepatita cronică C.

Material și metode

În grupul de cercetare și în cel de control au fost incluși pacienți cu hepatită cronică C (HCC), cu grad minim sau moderat al activității și cu dovezi de replicare virală activă. În grupul de studiu au fost incluși în mod consecutiv 23 de pacienți cu HCC: 12 femei (52,2%) și 11 bărbați (47,8%), în vârstă de la 32 până la 63 de ani, cu vârsta medie de $49,5 \pm 9,8$ ani. Grupul de control a inclus 20 de pacienți cu HCC activă: 11 femei (55,0%) și 9 bărbați (45,0%), în vârstă de 34–59 de ani, vârsta medie – $47,2 \pm 8,8$ ani. Grupul de studiu și cel de control au fost randomizate după sex, vârstă și nivelul de activitate a HCC, ceea ce permite utilizarea lor ca grupuri de comparație.

Pacienții din grupul de studiu, concomitent cu terapia de bază, au urmat și un curs de terapie fizică cu unde electromagnetice milimetrice prin intermediul aparatului „ЯВЬ 1.” Procedurile au fost efectuate de zi cu zi au fost direcționate în proiecția lobilor drept și stâng ai ficatului, timp de 30 de minute, cursul general a cuprins 5–7 proceduri. Pacienții din grupul de control au fost supuși „procedurii” cu aparatul deconectat.

Parametrii clinici și biochimici la pacienții din ambele grupuri au fost stabiliți înainte de începerea tratamentului, imediat după tratament și în perioada mai îndepărtată: la 6–8 săptămâni și la 4–6 luni după finisarea terapiei. Acest articol cuprinde rezultatele preliminare, care reflectă parametrii biochimici imediat după tratament.

Rezultate

La majoritatea pacienților din grupul de cercetare (19 sau 82,6%) s-a înregistrat scăderea nivelurilor enzimelor de bază de citoliză (ALT și AST) în sânge sub influența tratamentului complex cu preparate hepatoprotectoare și cu microunde; în grupul de control scăderea acestora a fost observată la 11 pacienți (55,0%, $p = 0,55$). Altfel au reacționat enzimele de colestază. Nivelul fosfatazei alcaline (FA) și al gama-glutamyltranspeptidazei (GGTP), de asemenea, a scăzut la majoritatea bolnavilor din grupul de cercetare, dar la 8 pacienți (34,8%) s-a determinat o creștere a

concentrației de FA și la 6 (26,1%) – de GGTP, în timp ce în grupul de control acești indici au crescut la numai 3 pacienți (15,0%) și 2 (10%) persoane, respectiv ($p = 0,42$ și $0,46$). Indicii medii ai markerilor de bază ai sindroamelor de citoliză, de colestază și de insuficiență hepatocelulară, în grupurile comparate, înainte și după tratament sunt reflectate în *tabelele 1 și 2*.

Atât în grupul de studiu, cât și în grupul de control s-a remarcat scăderea nivelurilor medii ale ALT și ale AST după tratament, dar această tendință nu a fost semnificativă statistic. Compararea acestor indicatori în fiecare grup înainte și după tratament, precum și compararea datelor după tratament a stabilit $p > 0,05$. Nu a fost atestată, de asemenea, o schimbare semnificativă a parametrilor markerilor de bază ai sindromului hepatopriv: nivelurile medii de albumină și de protrombină nu s-au distins în mod semnificativ în grupurile comparate ($p > 0,05$).

Markerii sindromului de colestază în grupul de control au avut o tendință statistic nesemnificativă de reducere după terapie ($p > 0,05$). O situație diferită s-a înregistrat în grupul de studiu. După acțiunea fizioterapeutică a undelor electromagnetice milimetrice, s-a înregistrat o creștere a nivelului mediu al markerilor principali de colestază: FA - de la $96,8 \pm 25,3$ UI/l la $113,1 \pm 35,5$ UI/l; GGTP - de la $86,7 \pm 99,3$ UI/l la $115,2 \pm 113,4$ UI/l. Acest lucru se datorează faptului

că, după cum s-a menționat mai sus, la mai mult de 25% dintre pacienți s-a determinat o creștere a acestor parametri după expunerea la microunde. Cu toate acestea, acest fenomen este probabil să fie temporar, deoarece s-a înregistrat în continuare un declin al valorilor FA și GGTP (chiar sub nivelul stabilit înainte de tratament) la 5 pacienți la care rezultatele pe termen lung (la 6-8 săptămâni după finalizarea tratamentului) sunt deja cunoscute.

La efectuarea fizioterapiei cu undele milimetrice s-a notat o bună toleranță și efecte secundare nu sunt înregistrate.

Discuții și concluzii

Conform rezultatelor preliminare putem menționa efectul pozitiv al tratamentului cu microunde asupra parametrilor de bază ai sindromului de citoliză la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, tendința de scădere a nivelurilor ALT și AST nu este statistic veridică, situație ce ar putea fi cauzată de materialele clinice insuficiente.

La un număr semnificativ de pacienți (25%) s-a observat un nivel crescut al markerilor de bază de colestază (FA și GGTP), ca urmare a expunerii la microunde. Acest fenomen este, posibil, adaptiv, temporar.

Din studii experimentale și clinice se știe că undele milimetrice posedă efect terapeutic îndepărtat. Prin urmare, pentru concluzii definitive trebuie să obținem rezultatele indicatorilor stării funcționale a ficatului la

Tabelul 1

Parametrii biochimici ai sindroamelor de citoliză și de insuficiență hepatocelulară înainte și după tratament în grupurile de comparație

Indicii	Grupul de cercetare			Grupul de control		
	până la tratament	după tratament	p	până la tratament	după tratament	p
ALT (UI/l)	112,5± 60,2	104,1± 62,4	>0,05	122,4± 76,6	108,7± 65,4	>0,05
AST (UI/l)	89,5± 44,9	71,9± 24,7	>0,05	90,4± 45,0	75,3± 31,3	>0,05
Albumina (g/l)	40,9± 2,4	43,4± 4,3	>0,05	40,8± 2,7	44,6± 4,7	>0,05
Protrombina (%)	91,0± 5,5	86,8± 7,9	>0,05	89,8± 6,1	88,7± 5,9	>0,05

Tabelul 2

Parametrii biochimici ai sindromului de colestază înainte și după tratament în grupurile de comparație

Indicii	Grupul de cercetare			Grupul de control		
	până la tratament	după tratament	p	până la tratament	după tratament	p
FA (UI/l)	96,8± 25,3	113,1± 35,5	>0,05	101,9± 27,4	99,6± 31,3	>0,05
GGTP (UI/l)	86,7± 99,3	115,2± 113,4	>0,05	96,9± 74,6	94,7± 92,2	>0,05
Bilirubina totală (mcmol/l)	16,8± 6,1	14,4± 3,8	>0,05	16,4± 6,5	14,2± 4,6	>0,05

pacienții din grupurile comparate la 6-8 săptămâni și la 4-6 luni după finisarea tratamentului.

Bibliografie

1. Dumbrava V.-T. et al., *Bazele hepatologiei*, vol. I. Chișinău, 2010; 400 p.
2. Pântea V., *Hepatitele virale acute și cornice: actualități*. Chișinău, 2009; 221 p.
3. Улащик В.С., *Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия*. Минск, 2008.
4. Qiu W., Chang J., Shen SE., Shi B., Pan X., *Clinical observation on electroacupuncture treatment of 30 cases of chronic hepatitis B*. J. Tradit. Chin. Med., 2007; 27(2):108-110.
5. Rotaru A., Ghițu D., *Фундаментальные и прикладные исследования взаимодействия электромагнитных волн КВЧ диапазона с биологическими объектами в Республике Молдова*. Millimeter waves in Medicine and Biology. 13 Russian Symposium with Participation of Foreign Scientists, 1-3 December 2006, Moscow, Digest of Papers; p. 115-117.
6. Климова Л.В., Тараканов А.В., Черчаго А.Я., *Физиотерапевтические методы коррекции окислительного стресса*. Нелекарственная медицина, 2010; 3:15-18.
7. Teppone M., Avakyan R., *Extremely High-Frequency Therapy in Oncology*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2010; 16(11): 1211-1216.
8. Суслов А., *КВЧ-пунктура в комплексном восстановительном лечении пациентов с вирусными заболеваниями печени*. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2008, www.dissercat.com.

Rezumat

Studiile clinice și experimentale au demonstrat efecte antiinflamatorii, antioxidante și imunomodulatoare ale terapiei cu unde electromagnetice milimetrice (UM). Eficacitatea și siguranța acestei metode de tratament pentru hepatita virală C nu sunt cunoscute. Lucrarea prezintă rezultatele preliminare ale unui studiu privind impactul UM asupra markerilor sindroamelor hepatice biochimice de bază. Nivelurile AST și ALT au fost mai mici după tratamentul cu UM, în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, diferențe statistice semnificative în valorile medii ale markerilor de bază de citoliză, colestază și insuficiență hepatocelulară, înainte și după tratamentul cu UM nu s-au observat. Având în vedere că UM au un efect terapeutic întârziat, pentru concluziile definitive trebuie de continuat studiul, pentru a obține rezultate la 6-8 săptămâni și la 4-6 luni după finisarea terapiei cu UM.

Summary

Experimental and clinical studies have shown anti-inflammatory, anti-oxidant and immunoregulatory effects of millimeter electromagnetic waves (MW). Efficacy and safety of such treatment for hepatitis C is not known. The preliminary results of study of MW impact on the basic biochemical liver syndromes are presents in the

paper. The levels of ALT and AST were lower after MW treatment in the majority of cases. However, statistically significant differences in mean values of the basic markers of cytolysis, cholestasis and hepatocellular insufficiency before and after MW treatment were not observed. Delayed therapeutic effect was proved for MW treatment, so for definitive conclusions is necessary to continue study and to get results after 6-8 weeks and 4-6 months after treatment.

Резюме

В клинических и экспериментальных исследованиях доказан противовоспалительный, антиоксидантный, иммунорегулирующий эффекты физиотерапии миллиметровыми волнами (МВ). Эффективность и безопасность данного метода лечения при гепатите С не изучены. В статье представлены предварительные результаты изучения воздействия МВ на маркеры основных биохимических печеночных синдромов. У большинства пациентов отмечается снижение уровней АЛТ и АСТ после физиотерапии МВ, однако не выявлено статистически значимых различий по средним показателям основных маркеров цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности до и после лечения. Учитывая, что для МВ доказан отсроченный терапевтический эффект, для окончательных выводов необходимо продолжить исследование и получить результаты через 6-8 недель и 4-6 месяцев после лечения МВ.

STUDIAREA HEMODINAMICII HEPATICE PRIN DOPPLER COLOR ÎN HEPATITA CRONICĂ PRIN VIRUSUL B

*Eugen Cobâleanschi*¹, dr. în med., conf. univ.,
*Liubovi Cobâleanscaia*², medic-ecografist
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Centrul Republican Experimental Protezare
Ortopedie și Reabilitare

Actualitate

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, hepatita virală cronică prin virusul B este una dintre cele mai răspândite patologii infecțioase din lume. Aproximativ 30% din populația globului (circa 2 miliarde de oameni) prezintă semne de infecție, induse de VHB [2, 6]. La nivel global, se estimează peste 350 de milioane de purtători cronici ai VHB, echivalentul a mai mult de 5% din populație [2]. Rata de cronicizare a infecțiilor virale hepatice provocate de virusul B se estimează la 15%-20% [3, 6]. Hepatita virală B este considerată a 9-a cauză a mortalității în lume, ceea ce face ca fenomenul să fie o problemă stringentă de sănătate publică globală. Pe glob, prevalența infecției

cu VHB variază în funcție de teritoriul geografic și evidențiază 3 zone de endemicitate [6, 7].

Republica Moldova poate fi calificată ca o zonă cu o endemicitate înaltă, deoarece testarea donatorilor primari a determinat un nivel de portaj al AgHBs de peste 10% [2]. Hepatita virală cronică prin virus B a fost și rămâne o problemă stringentă pentru țara noastră. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, incidența HVB în Republica Moldova a scăzut de la 30,15 (1996) până la 11,43 (2005) pentru 100 mii de populație, în comparație cu Comunitatea Europeană, unde incidența a scăzut de la 17,54 (1996) până la 4,73 (2005). Letalitatea prin HVB, în ultimii ani, nu depășește 0,8%-1,0% [4, 5].

În multe lucrări clinice și experimentale dedicate hepatitei cronice, a fost dovedit că schimbarea de hemodinamică în ficat și vascularizarea acestuia sunt unii dintre factorii premordiali ai patogenezei acestei maladii [1]. Posibilitatea utilizării metodelor neinvazive de apreciere a gradului modificărilor hemodinamice permite actualmente monitorizarea din acest punct de vedere a pacienților cu hepatite cronice virale. Una dintre cele mai importante metode de diagnosticare din hepatologia modernă este ultrasunetul; avantajele netăgăduite ale tehnicii dopplerografiei cu ultrasunete: neinvazivitate, suportare totală, lipsă de presiune a radiației, un grad înalt de fiabilitate.

Studiul de față și-a propus să evalueze starea hemodinamicii hepatice în cazul hepatitei cronice prin virusul B la examinarea *Doppler color*.

Materiale și metode de cercetare

În studiu au fost incluși 30 de pacienți de sex masculin, care au urmat tratament staționar în perioada 10.09.2010 - 01.04.2011, în Centrul Republican Experimental de Protezare, Ortopedie și Reabilitare. Bolnavii au fost distribuiți în 3 loturi, în funcție de nivelul aminotransferazelor: I lot a fost constituit din 10 pacienți cu nivelul minimal crescut AlAT/AsAT; lotul II – 10 bolnavi cu nivelul moderat crescut AlAT/AsAT și lotul III – 10 pacienți cu grad avansat al nivelului aminotransferazelor.

După programul clasic de examinare a bolnavilor care ne-a confirmat diagnosticul de hepatită cronică B, s-au efectuat investigații speciale, examinarea USG ficatului și organelor zonei hepatobiliare; Doppler color al parenchimului ficatului la momentul internării în staționar, apoi peste 1 lună după inițierea tratamentului. Toți pacienții au fost examinați la aparatul "ASU-3000 plus CFM ultrasound Scanner" și se începea cu aprecierea imaginii în regim-B. Prin intermediul metodei de Doppler color s-a apreciat permeabilitatea vaselor hepatice (vena portae și vena lienală) și vascularizarea parenchimului hepatic.

Viteza liniară a fluxului sangvin este viteza de

plasării particulelor sangvine de-a lungul vaselor. Se măsoară în cm/sec. după formula $V=L/t$, unde L – un segment vascular, t – timpul deplasării particulelor sangvine. Viteza liniară medie oscilează între 15,0+4,4 cm/sec. și 12,4+3,5 cm/sec.

Viteza de volum al circuitului este cantitatea de sânge care circulă prin secțiunea transversală a vasului într-o unitate de timp. Ea este direct proporțională cu presiunea sangvină din vas și invers proporțională cu rezistența fluxului sangvin în acest vas. Viteza de volum al circuitului oscilează de la 578±312 ml/min. până la 426±240 ml/min.

Viteza liniară a fluxului sangvin și viteza de volum a circuitului sangvin sunt în legătură directă cu raportul $Q = v \cdot \pi \cdot r^2$.

Rezultate și discuții

În toate loturile studiate au fost examinați parametrii hemodinamici în bazinul hepatoportal și corelarea acestora cu nivelul aminotransferazelor. La bolnavii lotului I nu s-a stabilit dilatarea statistic veridică a diametrului și suprafeței secțiunii transversale a venei portae și venei lienale. De asemenea, nu s-au atestat modificări statistic veridice ale vitezei liniare maxime a fluxului, vitezei de volum a fluxului în vena portae și cea lienală. Prin analizarea graficelor înscrise s-a studiat corelația dintre nivelele AlAT și AsAT și parametrii vitezei liniare maxime a fluxului și vitezei de volum în bazinul hepatoportal. S-a stabilit că la nivelul AlAT de la 115 până la 135 un/l și AsAT de la 118 până la 136 un/l viteza liniară maximală a fluxului în vena portae și vena lienală s-au manifestat printr-un diapazon larg al vitezei (de la 18,2 până la 25,0 cm/sec. și de la 17,0 până la 22,0 cm/sec., corespunzător), ceea ce indică asupra unei dependențe minime de nivelul aminotransferazelor. Astfel coeficienții corelării parametrilor vitezei liniare maxime în vena portae cu nivelul AsAT și AlAT au constituit 0,15 și 0,19 corespunzător. La nivelul AlAT de la 115 până la 135 un/l și AsAT de la 118 până la 136 un/l în parametrii vitezei de volum a fluxului în vena portae și vena lienală de asemenea s-a stabilit în diapazon larg de viteză (de la 268,3 până la 541,2 ml/min. și de la 679,5 până la 1894,3 ml/min. corespunzător). În legătură cu aceasta, parametrii vitezei liniare maxime a fluxului în vasele menționate au fost dependente de nivelul aminotransferazelor și s-au modificat preponderent în vena portae. Astfel coeficienții corelării dintre parametrii vitezei liniare maxime a fluxului în vena portae și nivelul AlAT și AsAT au constituit +0,91 și +0,93 corespunzător.

La bolnavii lotului II s-a stabilit dilatarea statistic veridică a diametrului venei portae (până la 12,81±1,11 mm) și, corespunzător, creșterea suprafeței secțiunii transversale (până la 1,29±0,04 cm²).

În același timp, nu s-a adeverit statistic mărirea diametrului intern și a suprafeței secțiunii transversale a venei lienale, deși la 37,8% din bolnavi s-au depistat modificări ale unor și ale altor caractere. La studierea dopplerografică a circuitului prin vena portae și vena lienală, nu s-au stabilit modificări statistic veridice în parametrii vitezei liniare și vitezei de volum a fluxului. Prin analiza graficelor înscrise s-a stabilit că la nivelul AsAT de la 151,6 până la 175,4 un/l și AIAT de la 151,2 până la 176,8 un/l parametrii vitezei liniare maximale prin vena portae, vena lienalis s-au dovedit a fi în diapazon circulator îngust (de la 16,3 până la 23,2 cm/sec. și de la 15,7 pînă la 21,1 cm/sec. corespunzător), cu modificări preponderent în vena portae. Acest fapt se lămurește prin creșterea legăturii reciproce dintre parametrii circuitului și nivelul aminotransferazelor.

Coeficienții corelării parametrilor vitezei liniare maximale prin vena portae cu nivelurile AsAT și AIAT au constituit +0,32 și +0,31 corespunzător. La nivelul AsAT de la 151,6 până la 175,4 un/l și AIAT de la 151,2 până la 176,8 un/l parametrii vitezei de volum a circulației prin vena portae și vena lienală s-au depistat în diapazon circulator larg (de la 682,9 până la 1889,4 ml/min. și de la 294,0 până la 612,5 ml/min. corespunzător). Dar concomitent cu aceasta, parametrii vitezei de volum prin vasele menționate au concordat cu nivelul aminotransferazelor, iar modificările lor s-au înregistrat mai ales în vena portae. Coeficienții corelării parametrilor circuitului de volum prin vena portae cu nivelul AsAT și AIAT au constituit +0,89 și +0,88 corespunzător.

La bolnavii lotului III s-au depistat dereglări vaste ale hemodinamicii hepatice, manifestate prin dilatarea stabilă a venelor portae și lienale, dar fără modificări statistic veridice în indicii vitezei circuitului în ele. În afară de aceasta, s-a stabilit că la nivelul AsAT de la 188,4 până la 207,1 un/l și AIAT de la 185,3 până la 203,7 un/l a avut loc lărgirea diapazonului parametrilor vitezei liniare maximale în venele portae și lienală. Legătura reciprocă sporită dintre parametrii circuitului portal și gradul de activitate s-au observat în vena portae. Coeficienții corelării parametrilor vitezei liniare a circuitului prin vena portae și nivelul AsAT și AIAT au constituit +0,23 și +0,21 corespunzător. La nivelul AsAT de la 188,4 până la 207,1 un/l și AIAT de la 185,3 până la 203,7 un/l coeficienții corelării parametrilor vitezei liniare a circuitului prin vena portae cu aminotransferazele au constituit +0,89 și +0,92 corespunzător.

În afară de aceasta, s-a stabilit că bolnavilor cu grad moderat de activitate a procesului patologic le este caracteristică prezența a 3 tipuri de modificări ale vitezei liniare maximale prin vena portae: eucine-

tic, hipocinetic și hipercinetic, iar la bolnavii cu grad avansat de activitate s-au atestat tipurile eucinetic și hipocinetic ale circuitului sangvin.

Concluzii

1. Metoda ecografică *Doppler color* permite aprecierea obiectivă a gradului modificărilor circuitului sangvin la pacienții cu hepatită cronică prin virusul B.

2. Examinarea modificărilor hemodinamice prin *Doppler color* sporește posibilitățile de diagnostic al gradului modificărilor structurale, cauzate de hepatita cronică prin virusul B.

3. Starea hemodinamicii regiunii hepatoportale la pacienții cu hepatită cronică prin virusul B este în corelație directă cu gradul creșterii nivelului aminotransferazelor.

4. Odată cu majorarea gradului de activitate a aminotransferazelor, parametrii hemodinamici se modifică în baza diminuării vitezei liniare maximale și majorării vitezei de volum a circuitului prin vena portae.

5. Metoda *Doppler color* s-a dovedit a fi una contemporană neinvazivă, foarte utilă, care trebuie efectuată obligatoriu pacienților suferinzi de afecțiuni hepatice.

Bibliografie

1. Pop T.A., Mosteanu O., Badea R., Socaciu M., Lupșor M., *Value of Doppler ultrasonography in the depiction of changes in hepatic hemodynamics due to primary liver tumours*. Științe medicale, 2008.
2. Iarovoi P., *The evolution of Viral Hepatitis B in the Republic of Moldova*. 10-th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. 2000, Atlanta, USA, p.12.
3. Iarovoi P., Isac M., Râmiș C., *Strategia și tactica de combatere a hepatitelor virale B, C și D acute*. Materialele Congresului V al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova. Vol. 2A, Chișinău, 2003, p. 63-68.
4. *Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011*. Hotărâre nr. 1143 din 19.10.2007. Publicat: 09.11.2007 în Monitorul Oficial al RM, nr. 175-177.
5. *Programul Național de Imunizări pentru anii 2006-2010*. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 523 din 16 mai 2006. Monitorul Oficial al RM, 9 iunie 2006, nr. 87-90, p. II, art. 644.
6. Spânu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari L., *Hepatitis virală B*. Chișinău, 2008, 200 p.
7. *Protocol clinic național „Hepatitis virală B acută la adult”*, Chișinău, 2008, 57 p.

Rezumat

În multitudinea studiilor clinice și experimentale dedicate hepatitei cronice, s-a dovedit că modificările de he-

modinamică în ficat, precum și vascularizarea acestuia sunt unele dintre principalele verigi ale patogenizei afecțiunii în cauză. Prin intermediul metodei instrumentale neinvazive, numită *Doppler color*, s-a apreciat permeabilitatea vaselor hepatice și vascularizarea parenchimului hepatic. Examinarea modificărilor hemodinamice prin metoda dată sporește posibilitățile de diagnostic ale gradului modificărilor structurale, cauzate de hepatita cronică prin virusul B. Odată cu majorarea gradului de activitate a aminotransferazelor, parametrii hemodinamici se modifică în baza reducerii vitezei liniare maxime și creșterii vitezei de volum al circuitului prin vena portae. *Doppler color* s-a dovedit a fi o metodă contemporană noninvazivă foarte utilă, care trebuie efectuată obligatoriu pacienților suferinzi de afecțiuni hepatice.

Summary

In many clinical and experimental works devoted to chronic hepatitis, has been shown that hemodynamic changes in the liver as well as its vascularization is one of the main links of pathogenesis pathology in question. Through non-invasive instrumental method called Doppler-color, vessel permeability was assessed hepatic parenchymal liver vascularity. Examination of hemodynamic changes by color Doppler diagnostic possibilities increase the degree of structural changes caused by chronic hepatitis B. Once virus activity of aminotransferases Increase haemodynamic changes in the maximum linear speed reduction and volume increase of flow velocity through the vein portae. Color Doppler method proved to be a very useful non-invasive modern, that require the mandatory in patients suffering from liver disease.

Резюме

Во многих клинических и экспериментальных исследованиях, посвященных хроническим гепатитам, было доказано, что изменения печеночной гемодинамики являются одним из самых важных звеньев патогенеза данного заболевания. При помощи неинвазивного метода диагностики, коим является доплерографическое исследование, была исследована проницаемость сосудов печени. Изучение гемодинамических изменений при помощи доплерографического исследования повышают возможность определения степени структурных изменений, спровоцированных вирусом гепатита В. При повышении уровня аминотрансфераз гемодинамические параметры изменяются за счет уменьшения линейной скорости и увеличения объемной скорости кровотока через портальную вену. Доплерографическое исследование является современным неинвазивным методом, которое должно быть проведено в обязательном порядке больным с печеночной патологией.

REZULTATELE PROIECTULUI DE INOVARE ȘI TRANSFER TEHNOLOGIC „IMPLEMENTAREA ÎN PRACTICA MEDICALĂ A CAPSULELOR NEAMON-HEPA PENTRU TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA CIROZEI HEPATICE”

*Vladimir Valica*¹, dr. hab. în med., prof. univ.,
*Sergiu Parii*¹, dr. în med., conf. cercet.,
*Liliana Rusnac*¹, dr. în med., conf. cercet.,
*Mihail Todiraș*¹, dr. în med., conf. cercet.,
*Natalia Petrova*², director,
*Pavel Golovin*¹, cercet. șt.,
 Centrul Științific în Domeniul Medicamentului
 al USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
 ÎM „Eurofarmaco SA”²

Introducere

Preparatul medicamentos combinat Neamon-hepa, capsule, elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al USMF „Nicolae Testemițanu”, conține următoarele *principii active*: aspartatul de arginină [1], spironolactona și BioR (preparat elaborat de către academicianul Valeriu Rudic [8], director al Institutului National de Microbiologie al AȘM), *substanțe auxiliare*: lactoză anhidră, amidon de cartofi, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, în cantități bine stabilite, pentru prima dată propuse sub forma unei combinații de medicament [3, 4, 7].

Implementarea produsului medicamentos a avut loc în cadrul Proiectului de Inovare și Transfer Tehnologic al AȘM „Implementarea în practica medicală a capsulelor Neamon-Hepa pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice” [6], conducătorul Proiectului – Vladimir Valica, profesor universitar, director CȘDM al USMF “Nicolae Testemițanu”, cofinanțator – SA „Eurofarmaco” (director – Tatiana Petrova).

Notă: Elaborarea și implementarea preparatului Neamon-hepa a fost posibilă datorită cercetărilor științifice a regretatului profesor Boris Parii.

Modul de preparare a formei farmaceutice Neamon-Hepa capsule a fost elaborat sub conducerea profesorului universitar Eugen Diug (șeful Catedrei de Tehnologie a Medicamentelor) și constă din următoarele etape: cercetarea materiei prime și a excipienților, uscarea componentelor cernute, cântărirea și măsurarea volumului componentelor, impregnarea lactozei cu sol. BioR, uscarea lactozei cu BioR și pulverizarea amestecului uscat, pregătirea mixurilor: I (spironolactonă: lactoză anhidră în raport 1:2), II (se

amestecă mixul I cu lactoza impregnată cu BioR), III (se amestecă mixul II, amidon de porumb, celuloză microcristalină, stearat de magneziu), IV – final (se amestecă mixul III cu aspartat de L-arginină uscată), condiționarea în capsule, ambalarea capsulelor în ambalaj primar (flacoane), împachetarea ambalajului primar în ambalaj secundar, ambalarea colectivă. Conținutul capsulei reprezintă pulbere de culoare albă cu nuanță gălbuie, cu miros caracteristic slab.

Eficacitatea și inofensivitatea produsului a fost demonstrată inițial prin experimente preclinice pe un lot de 56 de șoareci de laborator (linia C57/Bl6), prin determinarea toxicității acute și toxicității cronice și prin modelarea hepatitei toxice induse cu CCl_4 – (tetraclorură de carbon). Rezultatele arată că la animalele de laborator cu afectarea cronică indusă a ficatului, cărora li s-a administrat preparatul Neamon-hepa, s-a redus semnificativ declinul masei corporale, s-a diminuat hepatomegalia, s-a ameliorat starea funcțională a ficatului, exprimată prin reducerea bilirubinei totale, AlAT, AsAT, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric [5]. Tetraclorura de carbon micșorează activitatea superoxidismutazei (SOD), catalazei, glutationperoxidazei cu 40–60% și crește reactivitatea acidului tiobarbituric de 3 ori. S-a constatat că preparatul medicamentos studiat preîntâmpină modificările acestor indici pe fundal de intoxicație, prin sporirea activității SOD, catalazei, glutationperoxidazei și diminuării reactivității acidului tiobarbituric [9]. Astfel, s-a determinat efect antioxidant la administrarea preparatului propus, care poate preveni stările extremale ale organismului.

Materiale și metode

Preparatul medicamentos Neamon-hepa a fost supus **studiului clinic** la IMSP Spitalul Clinic Republican (SCR), Catedra de Medicină Internă nr. 4 (investigator principal – Vlada-Tatiana Dumbrava, prof. univ., investigatori – Adela Țutcanu, dr. med; Elina

Berliba, dr. med.) și în IMSP Spitalul Republican de Boli Infecțioase (SBI) „Toma Ciorbă”, Catedra de Boli Infecțioase FECMF (investigator principal – Victor Pântea, prof. univ., investigator – Valentin Cebotarescu, conf. univ). Studiul clinic a fost aprobat de către Agenția Medicamentului (Aviz nr. 02-0074 din 02.02.2010), Comisia Națională de Etică (Aviz nr. 305 din 22.04.2010) și Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (Ordin nr. 322 din 12.05.2010). Monitorizarea desfășurării studiului clinic a fost efectuată de personalul Laboratorului de Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentelor al CŞDM.

Studiul clinic s-a efectuat, conform protocolului elaborat – NH01, pe 55 de pacienți (bărbați și femei, vârsta 18-61 ani) cu hepatite virale cronice tipurile B, C, D și ciroză hepatică de etiologie virală B și D, stadiul Child-Pugh A. Selectarea participanților a avut loc cu respectarea criteriilor de includere/excludere în studiul clinic. Lotul-martor a cuprins 30 de pacienți. Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul informativ scris al pacienților.

Scopul studiului clinic a fost evaluarea eficienței preparatului medicamentos propus, sub formă de capsule, în tratamentul hepatitelor cronice și al cirozei hepatice, comparativ cu tratamentul maladiilor respective conform standardelor farmacoterapeutice.

Metodele de cercetare

Pacienții au fost supuși examenelor clinic, instrumental și de laborator: determinarea evoluției sindroamelor clinice hepatice, semnelor de hipertensiune portală, a indicilor biochimici de citoliză, coleastă și hepatopriv; monitorizarea ecografică a dimensiunilor ficatului, splinei, venei portae, venei lienalis și a indicilor sistemului de peroxidare a lipidelor până și după efectuarea tratamentului.

În conformitate cu protocolul studiului clinic, pacienții din grupurile de studiu au primit tratamentul de bază în asociere cu preparatul medicamentos, a câte 1

Influența preparatului Neamon-hepa asupra stării funcționale a ficatului la animalele cu și fără intoxicație cu CCl_4

Lotul	Bilirubina totală ($\mu\text{mol/L}$)	AlAT (U/L)	AsAT (U/L)	FA (U/L)	LDH (U/L)	Colesterol (mmol/L)
I	5,6±0,4	46,6±2,4	107,7±6,4	252,6±11,9	234,7±7,8	1,64±0,12
II	5,4±0,4	45,9±2,2	100,9±7,5	243,7±12,3	231,7±5,2	1,57±0,14
III	5,5±0,4	43,5±3,3	101,7±8,3	240,5±11,7	230,0±4,2	1,59±0,12
IV	5,4±0,5	41,3±2,9	99,3±9,78	226,7±14,5	227,8±3,6	1,60±0,15
V	22,2±0,9 [#]	1348,3±43,2 [#]	1139,7±67,1 [#]	1072,8±59,3 [#]	554,3±15,6 [#]	5,32±0,45 [#]
VI	20,7±0,8	1042,5±28,4 ^{**}	954,1±69,1	914,4±29,1	422,3±20,8 [*]	5,09±0,33
VII	14,8±0,8 ^{**}	771,5±23,9 ^{**}	689,4±52,7 ^{**}	738,7±36,5 ^{**}	346,5±22,3 ^{**}	4,58±0,39 [*]
VIII	10,5±0,7 ^{**}	539,7±18,7 ^{**}	483,3±22,8 ^{**}	691,2±31,7 ^{**}	313,8±15,8 ^{**}	3,72±0,36 ^{**}
IX	6,2±0,8	54,2±3,3	118,5±8,4	289,6±16,5	241,0±11,6	1,95±0,15

Legendă: [#] p<0.001 comparativ cu lotul de referință (IX);

^{*} p<0.05 și ^{**} p<0.001 comparativ cu lotul intoxicat cu CCl_4 (V).

capsulă (834 mg) o dată în zi, dimineața, timp de 30 de zile. Bolnavii din grupurile-martor au primit doar terapia de bază (vitamine din grupul B, C, riboxină, pentoxifilină, dezintoxicante etc.).

La baza SCR au fost apreciați parametrii clinico-paraclinici la 20 de pacienți internați cu hepatită cronică virală B și D cu semne de hipertensiune portală (grupul I), care au urmat tratamentul de bază în asociere cu produsul medicamentos studiat, și la 10 pacienți, cu aceeași diagnoză, care au primit tratamentul de bază conform standardelor terapeutice (grupul II). De asemenea, au fost apreciați parametrii clinico-paraclinici la 20 de bolnavi cu ciroză hepatică de etiologie virală B și D, stadiul Child-Pugh A, cărora li s-a administrat tratamentul de bază în asociere cu produsul medicamentos studiat (grupul III), și la 10 pacienți cu același diagnostic, care au primit numai tratamentul de bază (grupul IV).

Rezultate

Simptomele clinice în loturile I și II au evoluat diferit. După 1 lună de tratament, s-a constatat că în grupul I sindromul astenic fiind prezent inițial la 20 pacienți, s-a redus la 12 (60%), iar în grupul II – de la 10 (100%) pacienți s-a redus la 5 (50%). Prezența sindromului dolo în hipocondrul drept a fost depistată la toți cei 20 (100%) de bolnavi din grupul I, anterior tratamentului, iar după terapie s-a evidențiat numai la 14 (70%). În grupul II doloitatea a fost prezentă la 10 bolnavi (100%), după tratament s-a înregistrat la 8 (80%) pacienți. Evoluție semnificativă s-a înregistrat în cazul sindromului edematos, înregistrat la 12 (60%) bolnavi din grupul I și la 6 (60%) din grupul II, care, după terapia de bază, s-a redus numai la 2 bolnavi (20%), iar la pacienții care au administrat preparatul medicamentos studiat – la 8 pacienți (30%). De asemenea, la pacienții din grupul I s-a redus semnificativ cefaleea, astfel, din cei 10 bolnavi (50%) din grupul I, după tratament s-a înregistrat numai la 3 (15%), pe când în grupul II cefaleea a fost evidențiată la 5 bolnavi (50%) și s-a menținut la 4 pacienți (40%).

La toți pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B și D, stadiul Child-Pugh A, cărora li s-a administrat preparatul studiat, s-a constatat o evoluție pozitivă a sindromelor clinice, în comparație cu grupul-martor. S-a ameliorat sindromul edematos (în grupul III inițial edemele au fost prezente la 98% pacienți, după tratament – la 10%, în grupul IV inițial au fost prezente la 80% pacienți, după tratament – la 30%), sindromul ascitic (în grupul III inițial ascita a fost constatată la 20% pacienți, după tratament – la 10%; grupul IV: inițial – 25% pacienți, după tratament – la 20%) și s-a diminuat sindromul astenic (în grupul III: inițial determinat la 100% pacienți, după tratament – la 50%, grupul IV: inițial – 100% pacienți, după tratament – la 65%).

Rezultatele indică faptul că la pacienții din lotul-martor, care au primit numai terapia de bază, evoluția pozitivă a manifestărilor clinice și a indicilor de laborator nu este atât de sugestivă, îndeosebi a indicilor de hipertensiune portală și a sindromului de citoliză, ca în cazul pacienților din grupul III.

La SBI „Toma Ciorbă” cercetările clinice au cuprins 17 pacienți cu hepatită cronică virală B, C și D, cărora li s-a administrat tratament de bază în combinație cu Neamon-hepa. Lotul-martor a fost constituit din 10 pacienți cu aceeași patologie, care au primit doar terapia de bază. O analiză comparativă a simptomatologiei clinice în lotul experimental și lotul-martor demonstrează că la sfârșit de tratament, în lotul experimental a fost constatată o scădere considerabilă a frecvenței manifestărilor clinice.

Astfel, sindromul asteno-vegetativ, prezent la majoritatea pacienților până la inițierea tratamentului, s-a redus cu 59% în lotul experimental și cu 50% – în lotul-martor, sindromul dispeptic, prezent la 88% până la tratament s-a redus până la 17,6% la pacienții tratați cu Neamon-hepa, persistând la 30% dintre bolnavii care au primit terapia de bază. Sindromul dolo, manifestat prin senzații de dureri sau disconfort în hipocondrul drept, prezente inițial la 82% pacienți din lotul experimental, s-a redus considerabil, fiind prezent doar la 11% după tratament, pe când la pacienții din lotul-martor acest sindrom a persistat la 20% după tratament. Icterusul prezent la câte un pacient din ambele loturi a regresat, cu dispariția lui după 1 lună de tratament în ambele loturi.

Evaluarea parametrilor biologici în cele două loturi, de asemenea, demonstrează o evoluție favorabilă după administrarea tratamentului, în special la cei din lotul experimental. Analizând parametrii biologici, s-a constatat că valorile transaminazelor, atât AIAT, cât și AsAT, au prezentat variații favorabile sub influența tratamentului în ambele loturi, însă mai evident a fost scăderea valorii AIAT în lotul experimental de la $147,02 \pm 0,32$ la $86,45 \pm 0,26$ U/l ($p < 0,05$), pe când valorile AsAT-ului în lotul experimental au înregistrat o descreștere de la $102 \pm 8,58$ până la $51,3 \pm 6,59$ ($p < 0,05$). Valorile GGTP nu au înregistrat creșteri în urma tratamentului, ceea ce demonstrează absența efectului toxic; dimpotrivă, acest indice este în scădere după cura de tratament în ambele loturi, însă fără diferențe statistice veridice. Bilirubinemia, inițial ușor crescută în ambele loturi, respectiv: $22,9 \pm 3,09$ $\mu\text{mol/l}$ grupul V și $21,25 \pm 2,68$ $\mu\text{mol/l}$ în grupul VI, în rezultatul tratamentului s-a normalizat la majoritatea pacienților.

La investigațiile ecografice, s-a stabilit că atât la pacienții din lotul experimental, cât și la cei din lotul-martor se determină îmbunătățirea indicilor de he-

pato-splenomegalie, la unii dintre pacienți cu semne ecografice de hipertensiune portală, însă fără dinamică statistic veridică în ambele loturi.

De asemenea, în Laboratorul de Biochimie LCCŞ al USMF „Nicolae Testemițanu” (şef laborator – prof. univ. Valentin Gudumac) au fost efectuate cercetările asupra efectului antioxidant al preparatului Neamon-hepa. Au fost evaluați următorii indici: hidroxiperoxizii lipidelor, dialdehida malonică, oxidul nitric, carnozina, enzimele anitoxidante: glutationperoxidaza, glutationreductaza, SOD, catalaza. S-a confirmat și efectul antioxidant al preparatului Neamon-hepa, stabilit și în cazul cercetărilor preclinice. Indicii sporți au fost determinați în special în grupul care a folosit preparatul și s-a manifestat prin sporirea activității SOD, catalazei, glutationperoxidazei și a altor indici examinați [2].

Discuții

În ceea ce privește toleranța preparatului, în studiul realizat nu s-a constatat nici un caz de manifestare a reacțiilor adverse la pacienți în urma administrării preparatului medicamentos Neamon-hepa [2].

Datele obținute în acest studiu demonstrează că în tratamentul hepatitelor cronice de origine virală B, C și D și în terapia cirozei hepatice de etiologie virală B și D, stadiul Child-Pugh A, preparatul medicamentos Neamon-hepa și-a manifestat proprietatea sa de hepatoprotecție prin ameliorarea capacității funcționale hepatice (îmbunătățirea indicilor citolitici), precum și prin reducerea nivelului de hipertensiune portală.

Concluzii

1. Cercetările farmaceutice au demonstrat că alegerea substanțelor active și a excipienților a fost optimă din punctul de vedere al compatibilității lor fizice și chimice, cu o stabilitate înaltă a produsului finit. Studiile biofarmaceutice au dovedit o biodisponibilitate înaltă a substanțelor active, ceea ce demonstrează selectarea formei farmaceutice adecvate și a procedurilor farmacotehnologice corecte.

2. Experiențele preclinice au evidențiat faptul că în urma tratamentului cu Neamon-hepa nu se determină reducerea greutateii corporale și creșterea masei ficatului la animalele intoxicate cronic cu CCl_4 , utilizarea remediiului policomponent Neamon-hepa contracarează intensitatea citolizei, reduce componentul inflamator, ameliorează metabolismul lipidic și circulația intrahepatică a bilei în cadrul intoxicației cu CCl_4 .

3. La pacienții cu hepatite virale cronice și ciroză hepatică de etiologie virală B și D, stadiul Child-Pugh A, s-a apreciat o evoluție favorabilă a sindroamelor clinice de bază: astenovegetativ, dispeptic, dolor. De asemenea, s-a produs ameliorarea parametrilor biologici, cu micșorarea intensității sindromului citolitic,

colestatic, hepatopriv. Reacții alergice, efecte adverse și complicații pe durata studiului la pacienții tratați cu Neamon-hepa nu s-au constatat. Toți bolnavii au finalizat folosirea preparatului cercetat conform protocolului clinic, compatibilitatea și toleranța tratamentului fiind înalte.

4. Preparatul Neamon-hepa poate fi utilizat în tratamentul complex al hepatitelor virale cronice și al cirozei hepatice. Preparatul posedă acțiune polifuncțională, iar spectrul de acțiune multidirecționat este destinat să asigure un efect terapeutic complex.

Bibliografie

1. Chrzanowska A., Gajewska B., *Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver*. Acta Biochim. Pol., 2009; 56(3): 465-469.
2. Dumbrava V. T., Pântea V., Parii S., Ceboțarescu V., Berloba E., Țurcanu A., Golovin P., Valica V., *Rezultatele studiului clinic „Evaluarea eficacității și inofensivității preparatului medicamentos Neamon-hepa în tratamentul hepatitelor virale cronice și al cirozei hepatice”*. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Ediția a XII-a. Chișinău, 2011; 1: 306-312.
3. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B., *Ghid farmacoterapeutic*. Chișinău, 2006, 1157 p.
4. Palmer M., *Guide to hepatitis and liver disease*. New-York, 2004, p 470-472.
5. Parii B., Todiraș M., Parii S., Rusnac L., Golovin P., Valica V., *Efectele protectoare ale remediiului autohton Neamon-hepa în hepatita indusă cu tetraclorură de carbon*. Curierul Medical, 2010; 2 (314): 31-35.
6. Parii B., Valica V., Rusnac L., Parii S., *Some directions of pharmaceutical industry development in Republic of Moldova*. Curierul Medical. 2009; 1(309): 61-66.
7. Solonari R., Diug E., Cozlovski E., *Aspecte biofarmaceutice și farmacocinetice de administrare a spironolactonei la copii*. Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ed. a XII-a, Chișinău, 2011; 1: 398-402.
8. Rudic V., *Bio R: Studii biomedicale și clinice*. Chișinău. 2007, 375 p.
9. Todiraș M., Rudic V., Parii S., Gudumac V., Rusnac L., Golovin P., Chiriac T., Valica V. *Neamon-Hepa on carbon tetrachloride – induced hepatotoxicity: antioxidant properties*. Curierul Medical, 2010; 4 (316): 3-6.

Rezumat

Preparatul medicamentos combinat Neamon-hepa, capsule, elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”, conține principiile active aspartat de arginină, spironolacton și BioR, și poate fi utilizat în tratamentul complex al hepatitelor virale cronice și al cirozei virale. Preparatul posedă acțiune polifuncțională, un spectru de acțiune multidirecționat și asigură un efect terapeutic complex. La pacienții cu hepatite virale cronice și ciroză hepatică de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A s-a apreciat o evoluție favorabilă a sindroamelor clinice de bază: asteno-vegetativ, dispeptic, dolor. De asemenea s-a produs ameliorarea

parametrilor biologici cu micșorarea intensității sindromului citolitic, colestatic, hepatopriv.

Summary

The combination drug Neamon-hepa capsules, elaborated at the Scientific Center of Drug Research from SUMF „N.Testemițanu” contains active principles arginine aspartate, spironolactone and BioR and can be used for complex treatment of viral hepatitis and hepatic cirrhosis. The drug possesses polifunctional action, multidirectional spectrum of activity and a complex therapeutic effect. A favourable evolution of base clinical syndrome like astheno-vegetative, dyspeptic, dolour was noted at patients with viral chronic hepatitis and hepatic cirrhosis of viral aetiology B and D, stage Child-Pugh A. Biologic parameters were improved and the intensity of citolitic, colestatic, hepatopriv syndromes decrease.

Резюме

Комбинированный препарат Неамон-Хепа капсулы, разработанный в Научно-Исследовательском Центре в Области Лекарств при ГУМФ «Николае Тестемитану», содержит активные вещества аргинин аспарат, спиронолактон и БиоР и применяется для комплексного лечения хронических вирусных гепатитов и циррозов. Препарат имеет поливалентный спектр действия, обеспечивает комплексный терапевтический эффект. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом и циррозом вирусной этиологии В и D, стадии Child-Pugh А были отмечены благоприятное течение основных клинических синдромов: астено-вегетативного, диспептического и болевого. Также зарегистрировано улучшение биологических параметров, с уменьшением интенсивности цитолитического, холестатического и гепатопривного синдромов.

EVALUAREA TOLERANȚEI LA EFORTUL FIZIC A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ

Olga Corlăteanu, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Pacienții cu boli hepatice cronice demonstrează o reducere semnificativă a toleranței la efortul fizic, cauzată de mai mulți factori, unul dintre principali fiind circulația pulmonară anormală. Un rol important în evaluarea severității bolii și a eficacității tratamentului îl are aprecierea toleranței la efortul fizic a pacienților cu ciroză hepatică.

Capacitatea de efort poate fi evaluată cu testul de mers de 6 minute – un test funcțional, în care pacienții parcurge o anumită distanță timp de 6 minute, la

începutul și sfârșitul efortului măsurându-i-se pulsul, tensiunea arterială, saturația hemoglobinei cu oxigen, iar în timpul și la sfârșitul testului se notează toate senzațiile subiective, pe care le are pacientul, în special dispnee și fatigabilitate.

Mai mulți autori au arătat că testul de mers de 6 minute are o valoare de prognostic la acești pacienți, demonstrând că cei care merg mai puțin de 332 m au o rată a supraviețuirii mult mai mică față de pacienții care parcurg o distanță mai mare [4, 6].

Obiectivele lucrării

- Evaluarea indicilor ventilației pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică, în funcție de stadiul evolutiv al bolii.

- Stabilirea relațiilor dintre stadiul evolutiv al cirozei hepatice și toleranța la efortul fizic, evaluată cu testul de mers de 6 minute.

- Aprecierea relațiilor dintre toleranța la efortul fizic și datele gazimetriei la pacienții cu ciroză hepatică.

Material și metode de cercetare

În studiu au fost incluși 40 de pacienți, dintre care 25 (62,5%) bărbați și 15 (37,5%) femei, cu vârsta cuprinsă între 28 și 60 de ani, vârsta medie fiind de 48,8±9,1 ani. Diagnosticul de ciroză hepatică a fost confirmat de investigațiile paraclinice.

Din studiu au fost excluși bolnavii cu valvulopatii mitrale și aortice, cardiomiopatii, pericardite, pneumopatii interstițiale difuze, boli pulmonare cronice obstructive.

Ventilația pulmonară a fost investigată cu spirometria „Spirolab-II” (Mir, Italia) prin măsurarea capacității vitale forțate (CVF), a volumului expirator maxim în 1 secundă (VEMS), indicelui Tiffeneau (VEMS/CVF).

Testul de mers de 6 minute a fost efectuat în conformitate cu ghidul Societății Toracice Americane (ATS) din 2002 [3, 4]. Rezultatele testului au fost apreciate pe baza distanței prezise, determinate după următoarea formulă, care include unele date antropometrice [2]: $6MWD \text{ prezisă} = 218 + [5,14 \times \text{înălțimea (cm)} - 5,32 \times \text{vârsta (ani)}] - [1,8 \times \text{înălțimea (cm)}] + (51,31 \times \text{sex})$, unde *sex* valorează 1 pentru bărbați iar 0 pentru femei.

La pacienții incluși în studiu a fost măsurată PaO₂ în clinostatism și ulterior, după un repaus de 15 minute, imediat a fost măsurată PaO₂ în ortostatism.

Analiza statistică – corelația parametrilor – a fost determinată prin aprecierea coeficientului de corelație Spearman (R).

Rezultatele obținute

În funcție de severitatea bolii, clasificată după Child-Pugh, pacienții s-au repartizat astfel: 17,5% din pacienți – clasa A după Child-Pugh, 60% din bolnavii

– clasa B după Child-Pugh, iar 22,5% – clasa C după Child-Pugh. Se observă o predominare a pacienţilor cu ciroză hepatică clasa B după Child-Pugh.

Scorul Child-Pugh în medie a constituit $8,3 \pm 1,71$ puncte, iar valorile PSAP determinate ecocardoigrafic la aceşti pacienţi au fost de $26,4 \pm 5,86$ mm Hg.

Se observă că există o diferenţă statistică puternic semnificativă ($p < 0,01$, testul ANOVA) între cele trei grupe de severitate a cirozei hepatice, privind valoarea indicilor ventilaţiei pulmonare. În lotul pacienţilor studiaţi s-a observat reducerea funcţiei pulmonare asociate creşterii severităţii cirozei: VEMS la pacienţii cu ciroză hepatică stadiul evolutiv A după Child-Pugh a fost de $107 \pm 13,1\%$, la bolnavii cu ciroză hepatică stadiul evolutiv B după Child-Pugh $96 \pm 14,9\%$ şi la cei cu ciroză hepatică stadiul evolutiv C după Child-Pugh $89 \pm 17,4\%$. La fel s-a observat reducerea CVF de la $103 \pm 9,6\%$ în stadiul evolutiv A până la $92 \pm 13,2\%$ în stadiul evolutiv C. Indicele Tiffeneau de asemenea a scăzut progresiv în funcţie de stadiul cirozei – de la $83 \pm 3,85\%$ până la $78,6 \pm 0,97\%$.

Toţi pacienţii incluşi în studiu au efectuat testul de mers de 6 minute pentru a evalua capacitatea de efort fizic (rezultatele sunt prezentate în tabelul 2). Distanţa medie parcursă în timpul testului de mers de 6 minute în lotul pacienţilor cu ciroză hepatică clasa C după Child-Pugh ($310 \pm 63,6$ m) a fost redusă sem-

nificativ în comparaţie cu pacienţii din clasa A după Child-Pugh ($435 \pm 17,8$ m) şi B ($354,6 \pm 43,4$ m). Saturaţia hemoglobinei cu oxigen a fost în toate loturile în limitele normei. Dispneea, evaluată cu scara Borg modificată, s-a agravat în toate loturile după testul de mers de 6 minute.

A fost observată scăderea progresivă a presiunii parţiale a oxigenului în sângele arterial, în funcţie de severitatea cirozei. În clinostatism, în ciroza hepatică Child-Pugh A a fost determinată PaO₂ $89,8 \pm 16,26$ mm Hg, în ciroza hepatică Child-Pugh B $76,6 \pm 8,24$ mm Hg şi în Child-Pugh C $73,8 \pm 3,05$ mm Hg. O tendinţă similară a fost observată şi în ortostatism. PaCO₂ în toate clasele A, B şi C după Child-Pugh a fost similară ($p > 0,05$).

Am studiat capacitatea de efort fizic în funcţie de stadiul evolutiv al cirozei la pacienţii cu ciroza hepatică şi am depistat o relaţie liniară între creşterea severităţii cirozei şi scăderea toleranţei la efort fizic.

Analiza legăturii dintre distanţa parcursă timp de 6 minute (6MWD) şi severitatea cirozei (Child-Pugh) pentru pacienţii cu ciroză hepatică (tabelul 3) a identificat o corelaţie liniară în sens negativ, semnificativă statistic ($r = -0,55$, $p = 0,01$). Este necesar de menţionat că fiecare stadiu al cirozei hepatice poate fi caracterizat printr-un grad de scădere a toleranţei la efortul fizic.

Tabelul 1

Caracteristica pacienţilor cu ciroză hepatică

Variabile	Clasa Child-Pugh			Total pacienţi (n=40)
	A (n=7)	B (n=24)	C (n=9)	
Vârsta (ani)	39,3±10,7	51,3±8,2	49,3±5,5	48,8±9,1
Scor Child-Pugh (puncte)	5,6±0,53	8,2±0,72	10,4±0,88	8,3±1,71
VEMS (%)	107±13,1	96±14,9	89±17,4	96±15,9
CVF (%)	103±9,6	93±13,1	92±13,2	94±12,9
VEMS/CVF (%)	83±3,85	80,4±6,45	78,6±0,97	80,5±5,41
PSAP (mm Hg)	23±2,35	27,4±6,9	26,6±4,66	26,4±5,86

Tabelul 2

Caracteristica toleranţei la efort fizic şi a datelor gazimetriei în funcţie de stadiul evolutiv al cirozei hepatice

Variabile	Clasa Child-Pugh			Total pacienţi (n=40)
	A (n=7)	B (n=24)	C (n=9)	
6 MWD reală (m)	435±17,8	354,6±43,4	310±63,6	353,4±60,1
6 MWD prezisă (m)	906±62,4	812±70,9	808±39,05	824,8±68,9
6 MWD (%)	48,1±1,5	44,6±5,4	38,5±8,7	43,3±6,9
StO ₂ (%)	96,5±1,3	97,6±1	96,9±1	97,2±1
Borg pretest (puncte)	0,7±1,9	1,4±1,3	2,4±1,9	1,5±1,6
Borg posttest (puncte)	1,1±2,6	2±1,6	3,8±2,6	2,3±2,2
PaO ₂ clinost (mm Hg)	89,8±16,26	76,6±8,24	73,8±3,05	77,8±9,95
PaCO ₂ clinost (mm Hg)	32±2,1	31,9±3,8	33,9±3,8	32,5±3,6
PaO ₂ ortostat (mm Hg)	94±20,9	82,7±7	79,2±2,6	83,6±10,1
PaCO ₂ ortostat (mm Hg)	32,6±1,2	31±4,5	32,3±2,5	31,6±3,6

Tabelul 3

Corelațiile testului de mers de 6 minute la pacienții cu ciroza hepatică

	Child	VEMS%	CVF%	VEMS /CVF	6 MWD	Borg pre	Borg post
Child	1,00	-0,26	-0,23	-0,39	-0,55	0,40	0,44
VEMS%	-0,26	1,00	0,80	0,09	0,54	-0,31	-0,33
CVF%	-0,23	0,80	1,00	0,15	0,38	-0,36	-0,32
VEMS /CVF	-0,39	0,09	0,15	1,00	0,51	-0,39	-0,41
6 MWD	-0,55	0,54	0,38	0,51	1,00	-0,65	-0,69
Borg pretest	0,40	-0,31	-0,36	-0,39	-0,65	1,00	0,98
Borg posttest	0,44	-0,33	-0,32	-0,41	-0,69	0,98	1,00

Notă: Corelația parametrilor a fost determinată prin coeficientul Pearson (r), diferențele înregistrate au fost statistice semnificative $p < 0,01$.

Între distanța parcursă timp de 6 minute și scorul Borg a fost detectată o corelație liniară în sens negativ, care era mai bună cu scorul Borg posttest ($r = -0,69$, $p < 0,01$), comparativ cu Borg pretest ($r = -0,65$, $p < 0,01$).

Analiza legăturii dintre distanța parcursă timp de 6 minute și funcția pulmonară (VEMS, CVF și VEMS/CVF) pentru lotul pacienților cu ciroză hepatică a identificat o corelație liniară în sens pozitiv, semnificativ statistică. Mai puternic 6 MWD a corelat cu VEMS ($r = 0,54$, $p < 0,01$).

Discuții

În studiul nostru am demonstrat că testul de mers de 6 minute poate fi folosit pentru determinarea toleranței la efort fizic la pacienții cu ciroză hepatică. Distanța parcursă în timpul mersului de 6 minute scade odată cu avansarea procesului.

Întru-un studiu efectuat anterior, Alameri și alții [1] au demonstrat că valoarea absolută a distanței parcurse în timpul testului de 6 minute (6MWD) reprezintă un predictor puternic al mortalității la pacienții cu ciroza hepatică. În plus, valoarea 6MWD sub 300 de metri poate fi considerată ca marker al prognosticului nefavorabil la pacienții cu ciroză [6,9].

În unele studii a fost folosită valoarea absolută a distanței parcurse în timpul testului de 6 minute pentru a stabili rolul ei în determinarea prognosticului și pentru a aprecia eficacitatea tratamentului farmacologic, care era administrat pacienților cu ciroză hepatică. Totodată, este foarte bine cunoscut faptul că distanța parcursă în timpul testului de 6 minute depinde de vârsta, sexul și înălțimea pacienților [5].

Studiul nostru a arătat că gradul intoleranței la efortul fizic, măsurat cu 6MWT, variază în funcție de stadiul evolutiv al cirozei hepatice. Datele noastre confirmă prezența corelației a 6MWD cu severitatea bolii ($r = -0,55$, $p = 0,01$), cu VEMS ($r = 0,54$, $p < 0,01$) și cu scorul Borg posttest ($r = -0,69$, $p < 0,01$).

Cauza exactă a limitării toleranței la efort fizic nu este cunoscută pe deplin, dar probabil este dependentă de factorii potențiali care pot contribui la limitarea

capacității funcționale la pacienții cu ciroză hepatică ca: forța musculară, astenia, factorii neuropsihici care se suprapun sindromului hepatopulmonar și cardiomiopatiei cirotice.

Totuși, cauzele reducerii toleranței la efortul fizic la pacienții cu ciroză hepatică rămân mai puțin studiate. Evaluarea capacității funcționale cu 6MWD contribuie la aprecierea severității maladii. Mai mult ca atât, identificarea nivelului de toleranță la efort fizic ne permite să caracterizăm acești pacienți mai profund, cu includerea ulterioară în programele de corijare medicamentoasă sau de transplant hepatic.

Concluzii

În lotul de pacienți studiați a fost depistată o corelație semnificativă între gradul de avansare a procesului cirotic și distanța parcursă timp de 6 minute. Testul de mers de 6 minute poate fi utilizat pentru aprecierea prognosticului pacientului cu ciroză hepatică, de rând cu cele tradiționale.

Bibliografie

1. Alameri H.F., Sanai F.M., Al Dukhayil M., *Six minute walk test to assess functional capacity in chronic liver disease patients*. World J. Gastroenterol., 2007;13:3996-4001.
2. Brooks D., Solway S., Gibbons W.J., *ATS Statement on six minute walk test*. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2003;167:1287.
3. Budhiraja R., Hasoun P.M., *Portopulmonary hypertension: a tale of two circulation*. Chest., 2003; 123(2), 562-576.
4. Enright P.L., Sherrill D.L., *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998; 158: 1384-1387.
5. Epstein S.K., Ciubotaru R.L., Zilberberg M.D., Kaplan L.M., Jacoby C., Freeman R., et al., *Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis*. Dig. Dis. Sci., 1998;43:1701-1707.
6. Galie N., Torbicki A., Barst R., Dartevelle Ph., Higenbottam H.T., Olschewski H., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension*. European Heart Journal. 2004; 25 (24): 2243-2278; 2:10.1016/j.

7. Krowka M.J., Cortese D.A., *Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations*. Chest., 1994; 105: 1528.

8. Moller S., Krag A., Henriksen J., Bendtsen F., *Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2007; 42:419-427.

9. Pereira J., Figueredo T., *Functional Capacity and Respiratory Muscle Strength of Candidates to Hepatic Transplant*. Rev. Bras. Med. Esporte, – (5), 2011.

10. Przybylowski T., Krenke R., Fangrat A., Nasilowski J., Grabczak E.M., et al., *Gas exchange abnormalities in patients listed for liver transplantation*. J. Physiol. Pharmacol., 2006;57:313-323.

Rezumat

Am evaluat corelația severității cirozei hepatice cu toleranța la efortul fizic la pacienții cu ciroză hepatică. A fost depistată o corelație semnificativă între gradul de avansare a procesului cirotic și distanța parcursă timp de 6 minute. Testul de mers de 6 minute este un test util, simplu de efectuat și poate fi folosit pentru determinarea toleranței la efort fizic, evaluării severității cirozei hepatice și speranței de viață ale pacienților cu ciroză hepatică.

Summary

We evaluated correlation between severity of liver cirrhosis and physical capacity in patients with liver cirrhosis. Was detected significant correlation between severity of cirrhosis and six minute walk distance. Six minute walk is a useful tool, simple to perform and can be used for assessment of severity of disease and quality of life of patients with liver cirrhosis.

Резюме

Была исследована корреляционная связь между степенью цирроза и толерантностью к физической нагрузке у пациентов с циррозом печени. Была выявлена достоверная корреляция между степенью цирроза и расстоянием, пройденном во время теста 6-и минутной ходьбы. Тест 6-и минутной ходьбы является полезным и простым инструментом, который может быть использован для оценки степени тяжести цирроза и качества жизни.

EFICACITATEA PREPARATELOR ENTOMOLOGICE ÎN HEPATITA VIRALĂ CRONICĂ

Nicolae Bacinschi, dr. în med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Hepatitele virale reprezintă o problemă medicală și socioeconomică de importanță mondială prin morbiditatea și mortalitatea înaltă, în pofida succesele obținute în elucidarea etiopatogenezei, stabilirea

diagnosticului și selectarea tratamentului. Situația epidemiologică în lume atestă o creștere permanentă a numărului de persoane infectate, diagnosticate și decedate din cauza infecțiilor cu virusurile hepatice. Au o pondere deosebită hepatitele induse de virusurile B, C și D, precum și infecțiile mixte. Astfel, circa 2 miliarde din populație s-au infectat într-un anumit moment cu virusul hepatic B, iar la 350-500 milioane persistă o infecție cronică. Incidența infecției cu virusul hepatic B depinde în mare parte, de zonele geografice, constituind de la 0,5% până la 20%. Destul de semnificative sunt și consecințele hepatitelor virale acute și cronice cu virusul hepatic B, printre care ciroza hepatică (incidența de 8-20%), cancerul hepatic (incidența 2,5%), care sunt responsabile de circa 0,5-1 milion de decese anual [5, 6, 9, 12, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24].

Hepatita virală C afectează actualmente circa 170-200 milioane de persoane, cu o creștere anuală de circa 3-4 milioane de cazuri noi. Problema majoră în infecția acută cu virusul hepatic C o prezintă formele asimptomatice, depistate ocazional în cadrul unor investigații de rutină sau ca urmare a unei simptomatologii polimorbide. Din aceste considerente, incidența formelor acute se estimează a fi de 1-3 cazuri la 100000 populație [5, 6, 9, 16, 17].

Infecția cu virusul hepatic D este cel mai frecvent asociată cu virusul hepatic B, incidența fiind în medie de circa 30%, iar tabloul real este destul de variat în funcție de zonele geografice (de la 0,5% chiar până la 50%). Morbiditatea cu virusul hepatic D+B prevalază la toxicomani prin administrarea parenterală a drogurilor [9, 17].

Hepatitele virale cronice sunt o problemă stringentă în pediatrie, având o incidență de circa 70-80% la copiii și adolescenții infectați cu virusurile B și C [20, 21].

Situația epidemiologică în Republica Moldova referitor la incidența hepatitelor virale este îngrijorătoare, republica fiind o zonă endemică cu virusurile B, C și D. Astfel, în ultimii 20 de ani numărul pacienților cu hepatită virală cronică B, ciroză hepatică și hepatocarcinom s-a dublat, anual înregistrându-se circa 7000 de cazuri noi [9]. În Republica Moldova se atestă o incidență de circa 13% de purtători ai virusului hepatic B. Incidența hepatitei virale C acute se estimează la 1-3 cazuri la 100000 populație, în timp de infecția cronică predomină din cauza formelor asimptomatice. La circa 17,6-20,4% din donatorii de sânge din republică s-a depistat anti-VHD sumar [5, 6, 12, 16, 17].

Actualmente este indiscutabil rolul important al sistemului imun în formarea, caracterul evoluției și pronosticul proceselor patologice din ficat de diferită

geneză, în primul rând de etiologie virală. Din aceste considerente, investigațiile imunologice, din ce în ce mai frecvent sunt un compartiment omniprezent în studiile experimentale și cele clinice.

S-a determinat cu certitudine că răspunsul imun în infecțiile virale depinde de participarea limfocitelor T, îndeosebi a limfocitelor T-helperi-1 (Th1) și T-helperi-2 (Th2) și, în primul rând, de echilibrul acestora. Deviațiile Th1/Th2 joacă un rol important în imunopatogeneza hepatitelor virale și, îndeosebi, în procesle de cronicizare a infecției [19, 20, 22, 23, 24].

Coraportul Th1/Th2 determină în mare parte tipul răspunsului imun – T-celular (Th1) sau umoral (Th2). Predominarea este determinată de citokinele produse și rolul lor în stimularea unui sau altui răspuns imun. Astfel, se estimează că activitatea limfocitelor Th1 este responsabilă de producerea interferonului gama (INF- γ), interleukinei-2 (IL-2), factorului de necroză tumorală alfa și beta (TNF α , β), care stimulează funcția limfocitelor T, kilerilor naturali (NK) și macrofagelor. Aceste evenimente contribuie la dezvoltarea răspunsului T-celular, care are rol primar în protecția antivirală a organismului. Limfocitele-Th2 sunt responsabile de secreția IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-18, ce stimulează preponderent veriga umorală a imunității. S-a constatat că limfocitele Th2, prin eliberarea citokinelor proinflamatoare, blochează proliferarea și activarea limfocitelor Th1 cu inhibarea reacțiilor citotoxice și a eradicării agentului patogen [19, 20, 22, 23, 24].

Studiile clinice întru determinarea eficacității preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor virale cronice (HVC) au fost efectuate în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican (sub conducerea V. Dumbarava, dr. hab. med., profesor universitar) și în secția de gastrologie a Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății (sub conducerea I. Butorov, dr. hab. med., profesor universitar) și au relevat un șir de modificări ale sistemului imun. Astfel, la examinarea inițială a pacienților cu hepatită virală cronică B (HVBC) și C (HVCC) s-a constatat o micșorare a procentului limfocitelor T și B, T-helperilor inductori și limfocitelor T-citotoxice (2) și o majorare a complexelor imunocirculante (CIC), imunoglobulinelor M, G și A (IgV, IgG, IgA) [2, 3]. Rezultatele relatate sunt în corordanță cu datele din literatură [9, 16, 17, 19, 20, 22, 23].

Analiza acestor date ne vorbește despre predominarea relativă la pacienții cu hepatite virale cronice a limfocitelor Th2 față de Th1. Concomitent, la bolnavii cu vindecare completă după hepatitele virale acute se detectă o stare inversă. După cum s-a menționat, activarea limfocitelor Th1 sau Th2 determină secreția anumitor citokine cu proprietăți proinflamatoare (IL-

1beta, IL-6, IL-8, IL-18, TNF α etc.) și/sau antiinflamatoare (IL-4, IL-10, INF- γ). Interleukina 1 beta reprezintă un mediator endogen nespecific și este unul dintre primii care se include în reacția protectoare de răspuns la infecția virală. Această citokină activează limfocitele T și B, amplifică efectele lor citotoxice, iar împreună cu alte citokine contribuie la proliferarea celulelor Kupfer (CK), inițiază sinteza IL-6, TNF alfa etc.

Limfocitele, fibroblaștii, CK, celulele endoteliale ale ducturilor biliare intrahepatice și, în măsură mai mică, hepatocitele produc IL-6, care stimulează procesele inflamatoare, imune, metabolice și de proliferare a celulelor. Celulele Kupfer sintetizează IL-18, ce induce secreția INF- γ , iar concentrația ei în ser corelează cu nivelul viremiei și activitatea AIAT. O citokină proinflamatoare este TNF alfa, creșterea nivelului căreia, în hepatitele virale acute, corelează cu gravitatea procesului, nivelul hiperfermentemiei și modificările patomorfologice, iar în cele cronice – reflectă activarea procesului cronic și progresarea maladiei. Astfel, TNF alfa este un marker important al activității hepatitelor virale acute și acutizării celor cronice, precum și un indicator al eficacității tratamentului etiotrop și patogenetic.

Datele literaturii referitoare la nivelul limfocitelor T (CD3+), T-helperilor (CD4+) și T-citotoxice (CD8+) sunt contradictorii, însă majoritatea autorilor remarcă reducerea parametrilor respectivi ai verigii celulare T la pacienții cu HVC. Acești indici reflectă acțiunea lezantă a virusurilor hepatotrope asupra leucocitelor sau predecesorilor lor medulari, precum și acțiunea sistemică a citokinelor proinflamatoare și mecanismele prin care virusurile hepatice influențează inhibitor asupra verigilor răspunsului imun, ce se reduc la: epuizarea activității funcționale a limfocitelor virusospecifice, ca urmare a persistării concentrațiilor mari de antigeni virali; majorarea activității celulelor T reglatoare; capacitatea virusurilor de a exista într-o formă de matrice intracelulară stabilă (VHB) și/sau de a produce mutații (VHC), ce îi permit să evite controlul imun; acțiunea directă a proteinelor VHC asupra celulelor T. Afectarea celulelor imunocompetente, responsabile de eliminarea virusurilor, se realizează prin intensificarea apoptozei, precum și prin dereglarea mecanismelor compensatoare de reglare al imunității [19].

Patogeneza leziunilor hepatice, cauzată de dezechilibrul dintre citokinele pro- și antiinflamatoare, perturbările imunologice determină elucidarea unor posibilități noi de corecție a proceselor patologice prin preparate policomponente cu influență asupra diferitelor verigi patogenetice al hepatitelor virale cronice.

Reieşind din cele expuse, s-au iniţiat studii clinice în vederea eficacităţii preparatelor entomologice (entoheptin, imuheptin, imupurin) în tratamentul complex al hepatitelor virale cronice. Efectuarea acestor studii a fost posibilă în baza cercetărilor experimentale, care ne-au demonstrat că preparatele entomologice manifestă efecte hepatoprotector, antioxidant, antiinflamator şi imunomodulator [1, 7, 8, 10]. Investigaţiile clinice au relevat că tratamentul timp de 3 luni cu imupurin şi imuheptin a contribuit la diminuarea CIC, IgM, IgG, IgA şi la o majorare a limfocitelor T, subpopulaţiilor lor şi a limfocitelor B [2, 3]. Rezultatele obţinute ne vorbesc despre o influenţă preponderentă a preparatelor cercetate asupra limfocitelor T, cu restabilirea echilibrului dintre imunitatea celulară (deprimată) şi cea umorală (activată) la bolnavii cu hepatite virale cronice. Aceste date sunt susţinute şi de studiile ce ne-au demonstrat capacitatea preparatelor entomologice, îndeosebi a imupurinelor şi imuheptinului, de a stimula rezistenţa nespecifică, de a intensifica fagocitoza neutrofilelor şi macrofagelor, de a creşte procentul limfocitelor T totale (CD3+) şi al subpopulaţiilor limfocitare: T- helperii (CD4+), T- supresoare cu activitate citotoxică (CD8+) şi cu o diminuare nesemnificativă a NK- celulelor (CD16+) şi limfocitelor B (CD 20+ şi HLA- DR) [1, 11].

Studiile clinice au demonstrat că tratamentul pacienţilor cu HVBC timp de 3 luni cu imuheptin şi imupurin a contribuit practic la normalizarea parametrilor imunologici. Astfel, s-a constatat majorarea procentului limfocitelor T, T-helperi, T-supresori, limfocitelor B, cu micşorarea nivelului IgM, IgG şi IgA. Rezultatele demonstrează restabilirea echilibrului dintre imunitatea celulară şi cea umorală [18].

La bolnavii cu HVBC şi HVCC iniţial s-au depistat dereglări ale statusului imun (leucopenie, deficienţa imunităţii celulare T, disfuncţie de imunoreglare), care au avut o dinamică pozitivă la tratamentul pacienţilor cu produsul entomologic hepatito-liz (conţine un complex de aminoacizi) timp de 6 luni. Concomitent s-a constatat ameliorarea tabloului clinic, micşorarea dimensiunilor ficatului şi splinei, normalizarea activităţii AlAT, probei timol, cu o diminuare a numărului pacienţilor detectaţi cu ADN-VHB (cu 45%) şi ADN-VHC (cu 60%). La bolnavii cu HVCC s-a depistat o corelare între negativarea ARN-HVC şi indicele de imunoreglare cu o stare accentuată de hiposupresie, ce denotă intensificarea răspunsului imun, prin care s-ar explica efectul antiviral [13, 17].

Utilizarea imuheptinului în tratamentul HVBC şi HVCC timp de 3 luni a determinat corecţia dereglărilor statusului imun (leucopenie, deficienţa celulară T, disfuncţii de imunoreglare, hiposupresie), relevat printr-un efect de imunoreglare concretizat prin creş-

terea numărului de leucocite, normalizarea celui de limfocite (majorarea în caz de limfopenie şi reducerea în caz de limfocitoză). La finele curei de tratament, de asemenea, s-a depistat creşterea limfocitelor T, indicelui de imunoreglare cu micşorarea până la normă a concentraţiei IgG şi CIC. Preparatul entomologic a contribuit la dispariţia simptomelor clinice deja după prima lună, urmând ca la finele curei să se micşoreze dimensiunile ficatului şi splinei cu normalizarea lor la 70-75% pacineţi. Concomitent s-a depistat normalizarea activităţii AlAT, nivelului bilirubinei totale şi probei cu timol [14, 17]. Autorii au concluzionat că imuheptinul manifestă proprietăţi imunomodulatoare, hepatoprotectoare şi antiproliferative.

Tratamentul complex cu imupurin a pacienţilor cu HVCC timp de 3 luni (fără preparate antivirale) a determinat o corecţie a dereglărilor statusului imun prin normalizarea numărului leucocitelor şi limfocitelor, a indicelui de imunoreglare (indiferent de tipul dereglării) şi micşorarea conţinutului IgG şi CIC. Preparatul entomologic a contribuit, de asemenea, la dispariţia simptomelor clinice, micşorarea şi/sau normalizarea dimensiunilor ficatului şi splinei, diminuarea (fără normalizare) activităţii AlAT şi probei cu timol. S-a rezumat că imupurinul posedă proprietăţi imunomodulatoare [15, 17].

Ginda S. şi coaut. (2010) au constatat la bolnavii cu HVBC o micşorare a nivelului limfocitelor T, T-helperilor şi indicelui de imunoreglare (Th/Ts), cu o majorare a nivelului limfocitelor B. Utilizarea în tratamentul complex a preparatului Bio-R (conţine aminoacizi, oligopeptide, microelemente) a contribuit peste 15 şi 30 zile la normalizarea conţinutului limfocitelor B şi T, T-helperi, cu o tendinţă de majorare a indicelui de imunoreglare. Datele obţinute le-au permis autorilor să recomande preparatul studiat pentru imunoreabilitarea pacienţilor cu HVBC.

Tratamentul complex al bolnavilor cu hepatită virală B cu galavit (imunomodulator) şi panavir (antiviral), care nu au răspuns la tratament antiviral sau dacă acesta a fost contraindicat, a contribuit la corecţia statusului imun şi a nivelului citokinelor [23]. Autorii au constatat la aceştia corecţia imunităţii celulare T (majorarea CD4+, indicelui imunoreglator, micşorarea CD8+) şi umorale (tendinţa de reducere a limfocitelor B, cu diminuarea IgM), ce determină modificarea raportului Th1/Th2 în favoarea Th1. Concomitent, s-a determinat o majorare a conţinutului INF γ (deplasarea raportului Th1/Th2 în favoarea Th1) şi INF α (denotă despre inhibarea replicării virale cu creşterea sensibilităţii la acţiunea citotoxică a limfocitelor T, precum şi despre activarea NK-celulelor cu majorarea sintezei INF γ) pe fundalul diminuării nivelului TNF alfa şi IL-4 (reflectă lichidarea insuficienţei imune), creş-

terea activității fagocitare a neutrofilelor și a răspunsului limfocitelor la stimulare. Corecția dereglărilor statusului imun și citokinic s-a soldat cu diminuarea și/sau normalizarea activității AIAT și AsAT, cu obținerea unui răspuns antiviral la circa 60% din pacienți (23).

Un șir de autori susțin, că la pacienții cu hepatite virale cronice, îndeosebi cu HVCC, chiar și în afara replicării virale, în ficat sunt detectate modificări caracteristice steatohepatitei nonalcoolice, printre care și ale sistemului imun (statusului citokinic și interferonilor). Astfel, în steatohepatita nonalcoolică s-a determinat o majorare a nivelului TNF alfa, IL-6 și IL-4, asociate cu inducerea stresului oxidativ – intensificarea POL (creșterea nivelului dialdehidei malonice) și diminuarea activității sistemului antioxidant (reducerea activității antioxidante totale și a catalazei) și dezvoltarea sindromului de citoliză (majorarea activității AsAT, AIAT) și coleastăză (creșterea nivelului bilirubinei totale). Utilizarea imuheptinului a contribuit la reducerea semnificativă a conținutului citokinelor proinflamatoare (TNF alfa, IL-6) și antiinflamatoare (IL-4), asociată cu normalizarea indicilor biochimici și ai stresului oxidativ [4].

Analiza datelor proprii și a celor din literatură ne permit să concluzionăm despre importanța funcționalității sistemului imun în contracararea infecțiilor virale acute cu virusurile hepatice pentru eliminarea virusurilor și preîntâmpinarea cronicizării procesului. Deviațiile imune existente și/sau cele induse de agentul infecțios, îndeosebi deficiența imunității celulare, sunt responsabile de trecerea hepatitelor virale acute în forme cronice, precum și de acutizarea acestora cu dezvoltarea fibrozei, cirozei hepatice și carcinomului hepatic. Studiile experimentale și clinice ne-au demonstrat că preparatele entomologice, îndeosebi imupurinul și imuheptinul, manifestă proprietăți imunomodulatoare prin influența asupra limfocitelor T și subpopulațiilor lor, cu corecția deficiențelor imunității celulare și suprimarea reactivității majorate a celei umorale. Cele expuse ne permit să considerăm preparatele entomologice niște medicamente cu influență asupra verigilor patogenetice în hepatitele virale cronice, inclusiv în cazul refracterității la tratamentul antiviral specific sau al prezenței contraindicațiilor la acesta.

Bibliografie

1. Bacinschi N., Preparat entomologic cu proprietăți imunotrope. *Curierul medical*, 2010; 6(318):3-8
2. Bacinschi N., Ghicavâi V., Butorov V., Pogonea I., *Eficacitatea preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor de diferită etiologie*. *Curierul medical*, 2010; 3(315):81-84.
3. Bacinschi N., Ghicavâi V., Dumbra V., Pogonea

I., *Preparatele entomologice în tratamentul complex al hepatitei virale cronice*. *Curierul medical*, 2011; 6(315):6-10.

4. David L., *Corecția farmacologică a dereglărilor metabolice la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică*. Auctoref. tezei de dr. în med., Chișinău, 2011; 30 p.

5. Dumbra V. și coaut., *Hepatologie bazată pe dovezi*. Chișinău, 2005; 334 p.

6. Dumbra V. și coaut., *Bazele hepatologiei*. Chișinău, 2010; v. II, 416 p.

7. Ghicavâi V., Bacinschi N., *Preparatele entomologice – o nouă direcție de cercetare și elaborare a medicamentelor*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, Chișinău, 2006; 3 (7): 221-226.

8. Ghicavâi V., Prisacari V., Bacinschi N. și coaut., *The study in vitro of the antiviral and antibacterial properties of entomologic substances*. First International Conference „Collateral Effects of Antiinfective Drugs”. Bucharest, Romania. October 04-06, 2006; 44-45.

9. Ghinda S., Rudic V., Oatu V. și coaut., *A acțiunea preparatului Bio-R în eficacitatea imunoreabilitării pacienților cu hepatită cronică virală B*. *Curierul medical*, 2010; 3(315):178-180.

10. Pogonea I., Bacinschi N., Spinei R., Ghicavâi V., *Implicații imunologice în patogeniza afecțiunii hepatice toxice experimentale provocate de paracetamol*. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția VI. Volumul I. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2005; 374-377.

11. Pogonea I., *Inofensivitatea și aspectele farmacologice ale preparatului entomologic imupurin*. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2009; 126 p.

12. Prisacari V., Paraschiv A., Colța V., Staicova O., *Particularitățile epidemiologice și factorii de risc în hepatite virale cronice și ciroze hepatice*. *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, v. II: Probleme actuale de sănătate publică și management. Ediția XI, Chișinău, 2010; p.16-27.

13. Pântea V., Ghicavâi V., Cușnir Gh., *Tratamentul hepatitei cronice virale B cu Hepatito-liz 1 și Hepatito-liz 2*. *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția V. Chișinău, 2004; v. II: 774-777.

14. Pântea V., *Tratamentul hepatitelor cronice virale C și B cu imuheptină*. *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, ediția VII. Chișinău, 2006; 336-340.

15. Pântea V., *Tratament cu imupurină în hepatita cronică virală C*. Conferința a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova. Actualități în patologia infecțioasă. Chișinău, 2006; 57-59.

16. Pântea V., *Hepatitele virale acute și cronice. Actualități*. Chișinău. 2009; 224 p.

17. Pântea V., *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice*. Chișinău, 2011; 104 p.

18. Tofan E., Țăbârneac M., Nichita S. și coaut., *Optimizarea tratamentului hepatitei cronice virale B*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2008; 2: 206-210.

19. Гончикова С.Ч., Убеева И.П., Николаев С.М., *Иммунологические аспекты патогенеза вирусных*

гепатитов. Бюлетень ВСНЦ СО РАМН, 2010; 2(22):17-22.

20. Кельцев В.А., Чурбакова О.В., *Взаимосвязь цитокинового профиля и цитолиза у детей с хроническим вирусным гепатитом В*. Саратовский научно-медицинский журнал, 2011; 7(2):461-465.

21. Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. и др., *Новые возможности диагностики и перспективы лечения поражений печени у детей*. Журнал инфектологии, 2010; 2(2):6-13.

22. Малый В.П., Гололобова О.В., *Особенности функционирования иммунной системы при хроническом гепатите С*. Международный медицинский журнал. 2007; 2:58-62.

23. Редькин Ю.В., Дронь Е.В., *Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом С при использовании противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит*. Цитокины и воспаление, 2007; 6(1):40-45.

24. Скляр Л.Ф., Никифоров Н.Д., Маркелова Е.В. и др., *Системный и локальный цитокиновый профиль при хроническом гепатите С*. Клиническая лабораторная диагностика, 2005; 12:42-44.

Rezumat

Hepatitele virale cronice se caracterizează prin dereglări imune manifestate prin diminuarea imunității celulare și predominarea celei umorale. Acest dezechilibru este responsabil de acutizările maladiei, de dezvoltarea cirozei și a carcinomului hepatic. Tratamentul cu preparate entomologice, îndeosebi cu imupurin și imuheptin, a contribuit la corecția dereglărilor sistemului imun, fapt ce vorbește despre proprietățile imunomodulatoare ale acestora.

Summary

Chronical viral hepatitis is characterized through immune disturbances showed through diminishing cellular immunity and predomination of humoral cell. This disturbance is responsible of disease exacerbation, development of cirrhosis and hepatic carcinoma. Treatment with entomological drugs, first of all imupurin and imuheptin contributed to correction of immune system deregulations, that denotes about their immunomodulatory properties.

Резюме

Хронические вирусные гепатиты характеризуются иммунными нарушениями, проявляющиеся снижением клеточного и повышением гуморального звена, которые ответственны за обострение заболевания, развитие цирроза и карциномы печени. Лечение энтомологическими препаратами, особенно имупурином и имугептином, способствовало коррекции нарушений иммунной системы, что указывает на иммуномодулирующие свойства изученных средств.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE COMORBIDITĂȚILOR PSIHIATRICE ÎN DEPRESIA REZISTENTĂ

Ghenadie Cărăușu¹, dr. în med., conf. univ.,
Mariana Cărăușu², farmacist-diriginte
¹USMF „Nicolae Testemițanu”,
²SC Prodiafarm SRL

Introducere

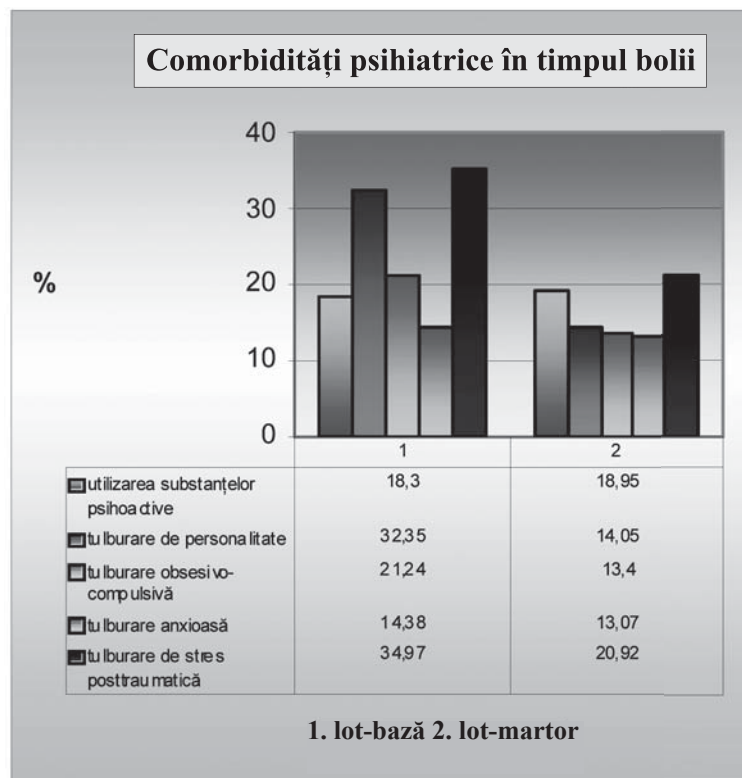
Depresia rezistentă reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu o extindere în toate păturile sociale [1, 8], cu impact asupra funcționalității pacientului, cu deteriorare importantă a calității vieții, izolare și valențe semnificative în mortalitate prin cea mai de temut complicație – suicidul realizat [2, 9]. O altă problemă actuală este afectarea profundă a stării de sănătate, mai ales a persoanelor active și apte pentru muncă, cu consecințe sociale severe și impact economico-financiar semnificativ [4]. Literatura de specialitate elucidează insuficient particularitățile de asociere a depresiei rezistente cu alte boli concomitente [5, 7]. Iar consecințele comorbidității ridicate înseamnă mai multe disabilități psihosociale, un risc mai mare în ceea ce privește tentativa de sinucidere, o vindecare clinică și un răspuns terapeutic mai slabe [6]. De aceea, recunoașterea comorbidității este esențială pentru îmbunătățirea tratamentelor.

Scopul lucrării este studierea comorbidităților psihiatrice în cazul bolnavilor cu depresie rezistentă, elaborarea conduitei de tratament al pacienților în acest context.

Material și metode

Lucrarea s-a bazat pe un studiu asupra 612 pacienți cu depresie rezistentă, internați în IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie. Depresia rezistentă a fost definită ca fiind o tulburare care nu a răspuns la o administrare adecvată a două familii de antidepressive folosite succesiv, în doze adecvate și pe o durată de timp adecvat – „trial adecvat”. Lotul de bază (306 pacienți) a fost constituit în anii 2003-2010, iar cel martor (306 pacienți) – în anii 1996-2003. Investigațiile au fost realizate respectându-se următoarele etape ale cercetării statistice: elaborarea planului cercetării și determinarea eșantionului; efectuarea cercetării cu acumularea informației; prelucrarea informației obținute; analiza rezultatelor, elaborarea concluziilor și recomandărilor [3].

Pentru recrutarea subiecților de studiu s-au utilizat atât criteriile de includere, cât și de excludere. Astfel, criteriile de includere au fost: vârsta bolnavilor între 18 și 69 de ani; pacienți care au suportat două



Legendă: **** p < 0,001.

Figura 1. Distribuția subiecților în funcție de comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii.

cure consecutive neeficace de terapie timoanaleptică, cu aplicarea antidepressivelor cu structuri chimice diferite. Criteriile de excludere au inclus: subiecți cu o serie de condiții medicale asociate grave, în stadiu de decompensare. Vârsta medie a bolnavilor în grupa de bază a fost de $46,86 \pm 0,74$ ani, iar în cea de control – de $46,81 \pm 0,64$ ani.

Rezultate obținute

Recunoașterea comorbidității este esențială pentru îmbunătățirea tratamentelor. Depresia refractară poate precede dezvoltarea multor sindroame sau poate urma după ele. În orice caz, evoluția bolii se agravează substanțial, iar pronosticul social și terapeutic se înrăutățește. Consecințele multiple ale asocierii, de ex., depresiei și tulburării anxioase, sunt mai multe dizabilități psihosociale, un risc mai mare în ceea ce privește tentativa de sinucidere, o vindecare clinică și un răspuns terapeutic mai slabe.

Reprezentarea pacienților în funcție de comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii este redată în figura 1.

Analiza datelor din figura 1, referitor la comorbiditățile psihiatrice din timpul bolii a permis evidențierea faptului că numărul cel mai mare de subiecți era reprezentat de pacienții cu tulburarea din stresul posttraumatic, lotul de bază – 107 cazuri (34,97%), cel de control – 64 cazuri (29,92%) ($\chi^2=15,01$), cu tulburări de personalitate: lotul de bază – 99 de ca-

zuri (32,35%), cel de control – 43 de cazuri (14,05%) ($\chi^2=28,76$) ($p < 0,001$).

În observațiile noastre, variantele clinice principale ale depresiei rezistente s-au distribuit în felul următor: anxios-agitată – 248 cazuri, melancolică – 214 cazuri și apato-inhibată – 150 cazuri. Astfel, au fost evaluate comorbiditățile psihiatrice în depresia refractară nu numai per ansamblu, dar și pentru fiecare variantă clinică în parte.

Repartizarea subiecților în funcție de comorbiditățile psihiatrice în cazul depresiei refractare anxios-agitate este redată în tabelul 1.

Datele prezentate în tabelul 1 demonstrează diferențe statistic veridice ($p < 0,001$) în privința subiecților cu tulburare de personalitate ($\chi^2=25,36$), dar și a bolnavilor cu tulburare obsesiv-compulsivă ($\chi^2=15,37$). Analizând rezultatele obținute, s-a constatat absența diferențelor concludente statistic ($p > 0,05$) privind compararea datelor pacienților cu tulburări anxioase ($\chi^2=1,32$), dar și cu tulburare în stresul posttraumatic ($\chi^2=1,72$). Aceleași diferențe neconcludente statistic ($p > 0,05$) apar și la compararea datelor pacienților-consumatori de substanțe psihotrope ($\chi^2=2,58$).

Numărul cel mai mare de subiecți privind comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii este reprezentat de pacienți cu tulburarea din stresul posttraumatic, lotul de bază – 47 cazuri (43,93%), lotul de control – 24 cazuri (22,43%) ($\chi^2=11,15$), cu diferențe evi-

Tabelul 1

Distribuția subiecților în funcție de comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii ale depresiei refractare anxioase.

Parametri		Lotul de bază		Lotul-martor		X ²	P
		abs.	%	abs.	%		
Utilizarea substanțelor psihoactive	Da	19	15,32	29	23,39	2,58	p>0,05
	Nu	105	84,68	95	76,61		
Tulburare de personalitate	Da	54	43,55	18	14,52	25,36	p<0,001
	Nu	70	56,45	106	85,48		
Tulburare obsesivo-compulsivă	Da	35	28,82	20	18,69	0,13	p>0,05
	Nu	89	83,18	87	81,31		
Tulburare anxioasă	Da	7	6,54	6	5,61	0,08	p>0,05
	Nu	100	93,46	101	94,39		
Tulburare în stresul posttraumatic	Da	24	22,43	47	43,93	11,15	p<0,01
	Nu	83	77,57	60	56,07		

Tabelul 2

Distribuția subiecților în funcție de comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii ale depresiei refractare melancolice

Parametri		Lotul de bază		Lotul-martor		X ²	P
		abs.	%	abs.	%		
Utilizarea substanțelor psihoactive	Da	19	17,76	18	16,82	0,03	p>0,05
	Nu	88	82,24	89	83,18		
Tulburare de personalitate	Da	32	29,91	14	13,08	8,98	p<0,01
	Nu	75	70,09	93	86,92		
Tulburare obsesivo-compulsivă	Da	18	16,82	20	18,69	0,13	p>0,05
	Nu	89	83,18	87	81,31		
Tulburare anxioasă	Da	7	6,54	6	5,61	0,08	p>0,05
	Nu	100	93,46	101	94,39		
Tulburare în stresul posttraumatic	Da	24	22,43	47	43,93	11,15	p<0,01
	Nu	83	77,57	60	56,07		

dente (p<0,01), și cu tulburare de personalitate: lotul de bază – 32 de cazuri (29,91%), cel de control – 14 cazuri (13,08%) (x²=8,98), cu rezultate la fel de concludente (p<0,01).

Distribuția subiecților în funcție de comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii ale depresiei refractare apato-inhibate este expusă în figura 2.

Datele prezentate în figura 2 demonstrează că numărul cel mai mare de subiecți privind comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii este reprezentat de pacienți cu tulburarea din stresul posttraumatic: lotul de bază – 24 cazuri (32,00%), cel de control – 13 cazuri (17,33%) (x²=4,34), diferențele fiind statistic semnificative (p<0,05). Diferențe veridice (p<0,05), (x²=5,17) se notează și în cazul pacienților cu tulburare anxioasă.

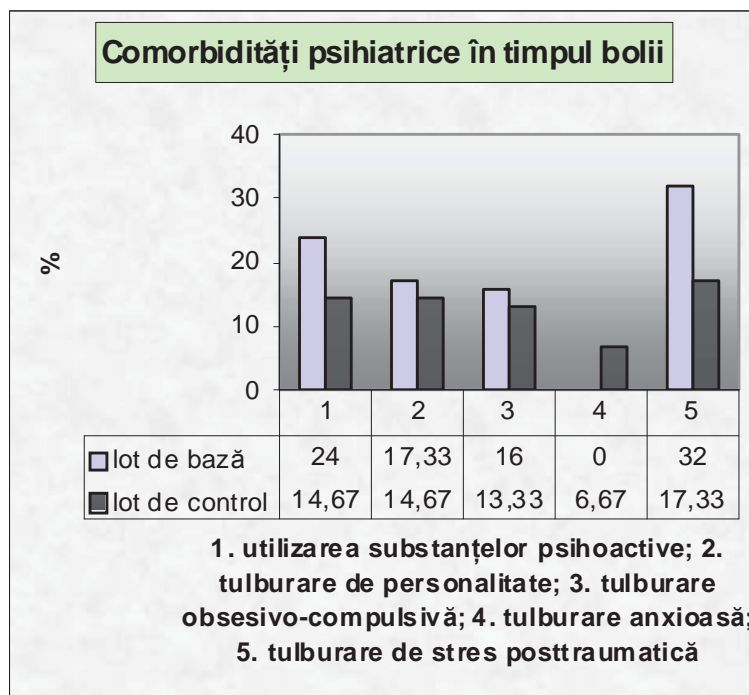
Discuții

Comorbiditatea se referă la survenirea simultană sau succesivă la două sau la mai multe tulburări mentale diferite, ce sunt definite în termenii simptomelor lor caracteristice, mai degrabă decât în legătură cu o cauză comună. Un pacient cu un diagnostic dual sau multiplu va avea o simptomatologie polimorfă, va ne-

cesita un tratament complex, va dezvolta un potențial suicidar crescut și un declin progresiv în funcționarea socială, profesională și familială [2, 5]. Comorbiditatea între tulburările psihice aparținând unor clase diferite, a fost denumită “heterotipică”, de exemplu, între o tulburare depresivă și anxioasă, prin contrast cu comorbiditatea “homotipică”, ce reprezintă asocierea unor tulburări psihice aparținând aceluiași grup – de exemplu, asocierea agorafobiei cu anxietatea socială. Majoritatea cercetătorilor este de părere că „adevărată” comorbiditate presupune prezența concomitentă a tulburărilor (diagnostic dual sau multiplu pe secțiune transversală) [4].

Concluzii

1. Analiza datelor referitor la comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii a permis evidențierea per ansamblu a faptului că numărul cel mai mare de subiecți era reprezentat de pacienți cu tulburarea din stresul posttraumatic: lotul de bază – 107 cazuri (34,97%), cel de control – 64 cazuri (29,92%), (x²=15,01), cu tulburări de personalitate: lotul de bază – 99 de cazuri (32,35%), cel de control – 43 de cazuri (14,05%), (x²=28,76), (p<0,001).



Legendă. ** $p < 0,05$.

Figura 2. Comorbidități psihiatrice în timpul bolii ale depresiei refractare apato-inhibate.

2. Datele obținute în cazul depresiei refractare anxioase în funcție de comorbiditățile psihiatrice demonstrează diferențe statistic veridice ($p < 0,001$) în privința subiecților cu tulburare de personalitate ($x^2=25,36$), dar și a bolnavilor cu tulburare obsesivo-compulsivă ($x^2=15,37$).

3. Numărul cel mai mare de subiecți privind comorbiditățile psihiatrice în cazul depresiei refractare melancolice este reprezentat de bolnavii cu tulburarea din stresul posttraumatic: lotul de bază – 47 cazuri (43,93%), lotul de control – 24 cazuri (22,43%), ($x^2=11,15$), cu tulburare de personalitate: lotul de bază – 32 de cazuri (29,91%), cel de control – 14 cazuri (13,08%), ($x^2=8,98$), cu rezultate concludente în ambele cazuri ($p < 0,01$).

4. Datele obținute în cazul depresiei refractare apato-inhibate demonstrează că numărul cel mai mare de subiecți privind comorbiditățile psihiatrice în timpul bolii este reprezentat de pacienții cu tulburarea din stresul posttraumatic: lotul de bază – 24 cazuri (32,00%), cel de control – 13 cazuri (17,33%), ($x^2=4,34$), diferențele fiind statistic semnificative ($p < 0,05$). Diferențe veridice ($p < 0,05$), ($x^2=5,17$) se notează și în cazul pacienților cu tulburare anxioasă.

Bibliografie

1. Cărăușu G., *Particularități terapeutice în depresia rezistentă*. Curierul medical, Chișinău, 2011; 2: 34-41.
2. Gelder M., Gath D., Mayon R., *Tratat de Psihiatrie*. București: Ed. APLR, 1994: 173-213.
3. Popușoi E., Ețco C., Spinei T., *Studiul sociologic*

în probleme de medicină socială. Recomandări metodice. Chișinău, 1995, 29 p.

4. American Psychiatric Association: *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision)*. Am. J. Psychiatry, 2002; 159 (April suppl).

5. Angst J., *Comorbidity of anxiety, phobia, compulsion and depression*. Int. Clin. Psychopharmacol., 1993; 8 S: 21-25.

6. Chen, Y.W., Dilsaver, S.C., *Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders*. Psychiatry Res., 1995; 59: 57-64.

7. Mc Elroy S., *Comorbidity of depression. New direction of drug therapy of mental disorders*. Indianapolis, 1994, p. 56-89.

8. World Health Report 2001. WHO. Geneva, 2001, 178 p.

9. WHO. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: WHO, 2008; 160 p.

Rezumat

Scopul lucrării a constat în studierea comorbidităților psihiatrice prezente în cazul bolnavilor cu depresie rezistentă. Analiza datelor a demonstrat că stresul posttraumatic și tulburările de personalitate au fost cele mai frecvente comorbidități psihiatrice în depresia refractară.

Summary

The purpose was to study the essential psychiatric comorbidities in resistant depression. This article reveals that posttraumatic stress disorder and personality disorders are the essential and most common psychiatric comorbidities in resistant depression.

Резюме

Целью настоящей работы является в изучение сопутствующих психиатрических заболеваний при резистентной депрессии. Исследование показало, что посттравматическое стрессовое расстройство и нарушения личности были наиболее частыми сопутствующими психиатрическими патологиями при резистентной депрессии.

FACTORI AI TERAPIEI NEADECVATE ÎN DEPRESIA REZISTENTĂ

*Ghenadie Cărăușu*¹, dr. în med., conf. univ.,

*Mariana Cărăușu*²,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²SC „Prodiafarm SRL”

Introducere

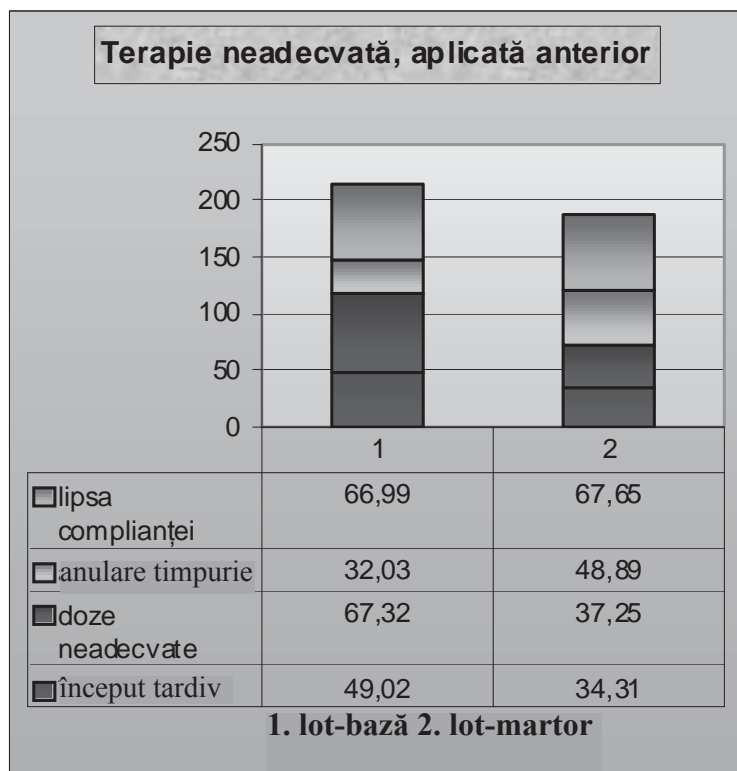
La nivel mondial, tulburările depresive afectează 121 de milioane de oameni de pe toate continentele [6]. În prezent, depresia majoră este a patra boală ca răspândire pe glob, fiind considerată unul dintre cele mai răspândite flagele ale secolului XXI – „regina afecțiunilor psihice” [1, 8]. În 2005 tulburarea depresivă unipolară se afla printre afecțiunile principale după indicii mondiali DALY, ocupând locul trei în lume (4,3%) și locul unu în țările dezvoltate (8,2%)

[7]. Conform pronosticurilor OMS, către 2030 această patologie se va afla pe primul loc în lume (6,2%), depășind bolile cardiovasculare (5,5%) și traumatismul (4,9%) [7]. Interesul pentru studiul depresiei este justificat și de frecvența constant crescută a formelor rezistente ale acesteia. Actualmente, este acceptată ideea că 29-46% dintre pacienții depresivi nu răspund la tratamentul antidepresiv [2, 8]. Sursele financiare consumate pentru cercetarea și tratamentul acestei boli în țările civilizate sunt unele dintre cele mai mari în domeniul medicinei [3, 4, 5].

Scopul lucrării a fost studierea factorilor terapiei neadecvate în cazul bolnavilor cu depresie rezistentă, elaborarea conduitei de tratament al pacienților în acest context.

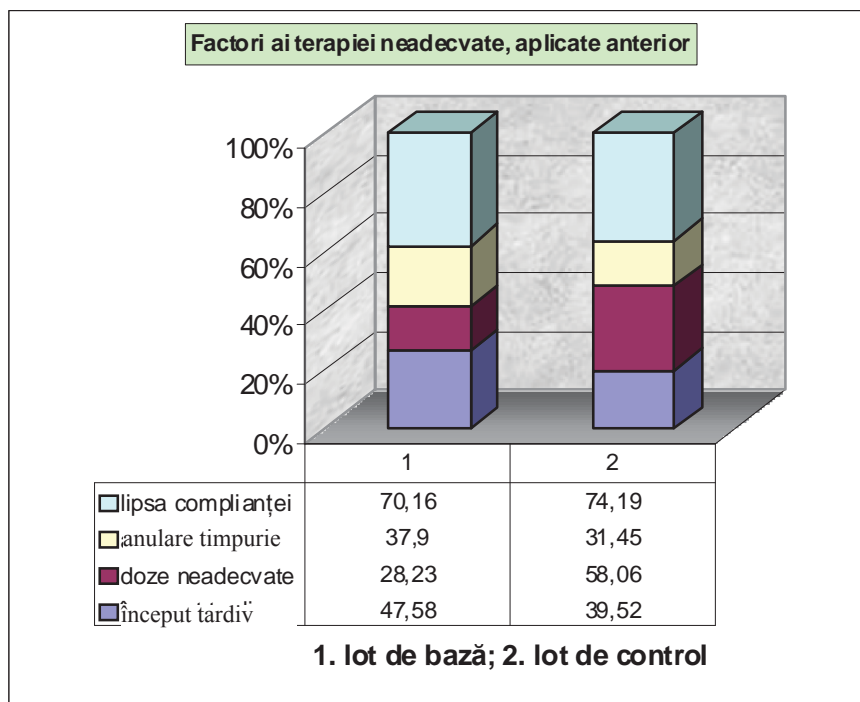
Material și metode

S-au luat în studiu 612 de pacienți cu tulburări depresive, rezistente la tratament. Cercetarea a fost realizată în cadrul Catedrei de Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, cu colectarea materialului primar de la bolnavii internați în secțiile IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie, urmăriți evolutiv în condiții de ambulatoriu. Lotul de bază (306 pacienți) a fost constituit în anii 2003-2010, iar cel martor (306 pacienți) – în anii 1996-2003. Studiul s-a fundamentat pe materiale de investigare clinico-psihopatologică și statistică. Pacienții au beneficiat și de consultații interclinice pentru excluderea



Legendă. **** p < 0,001

Figura 1. Factorii terapiei neadecvate, aplicate anterior în ambele loturi.



Legendă: **** p< 0,001

Figura 2. Factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior în ambele loturi în cazul depresiei refractare anxios-agitate.

infecțiilor de focar, dar și pentru concretizarea diagnosticului concomitent, cu elaborarea unei conduite terapeutice de ansamblu.

Per total în observațiile noastre cel mai mare număr de bolnavi s-a aflat în grupele de vârstă de la 40 la 59 de ani – 358 de subiecți (59%). Conform apartenenței sexuale per ansamblu, femeile au constituit 489 cazuri (79,9%), bărbații – 123 cazuri (20,1%). În studiul prezent, ponderea cea mai înaltă le-a revenit persoanelor cu studii medii – 360 de cazuri (58,8%), apoi urmează cele cu studii superioare – 179 cazuri (29,2%) și în final – cele cu studii medii incomplete (elementare) – 73 cazuri (11,9%). După statutul social, cel mai mare număr de subiecți au fost salariați permanent – 292 de cazuri (47,70%). Locurile următoare le ocupau pensionarii/pensionații medical – 196 cazuri (32,00%), șomerii cu 98 de cazuri (16,00%), apoi studenții – 26 cazuri (4,20%).

Rezultate obținute

Actul medical a fost subordonat consimțământului liber al pacientului, cu implicare semnificativă a subiectului în alegerea terapiei. Din primele zile de tratament au fost îndepărtate de ei numeroase probleme și mai târziu, pe măsură ce pacienții se restabeau, erau încurajați să-și reasume responsabilitatea pentru propriile probleme. Analiza materialului a demonstrat că un rol important în instalarea rezistenței l-au jucat anumiți factori de risc anteriori.

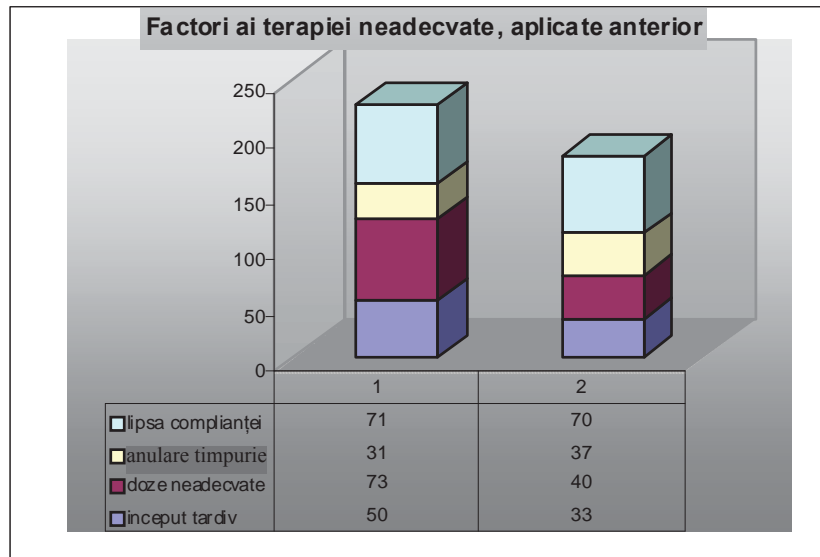
Reprezentarea pacienților după factorii de terapie neadecvată, aplicată anterior, este redată în figura 1.

Lipsa complianței în lotul de bază a constituit 205 cazuri (66,99%), în lotul de control – 207 cazuri (67,65%), ($\chi^2=0,30$), ($p>0,05$); dozele neadecvate: lotul de bază – 206 cazuri (67,32%), cel de control – 114 cazuri (37,25%), ($\chi^2=55,44$), statistic autentic ($p<0,001$) – aceștia au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior. Referitor la alți factori, putem menționa că un început tardiv s-a notat în 150 cazuri (49,02%) în lotul de bază, în cel de control – 105 cazuri (34,31%), ($\chi^2=13,61$), cu veridicitate statistică înaltă ($p<0,001$), iar anularea înainte de timp s-a observat în 98 cazuri (32,03%) în lotul de bază, în cel de control – 107 cazuri (48,89%), ($\chi^2=0,59$), ($p>0,05$).

În observațiile noastre, variantele clinice principale ale maladiei s-au distribuit în felul următor: depresia refractară anxios-agitată – 248 cazuri, depresia refractară melancolică – 214 cazuri și depresia refractară apato-inhibată – 150 cazuri. Astfel, au fost evaluați factorii în instalarea și menținerea rezistenței nu numai per ansamblu, dar și pentru fiecare variantă clinică în parte.

Distribuția subiecților în funcție de factorii terapiei neadecvate, aplicate anterior, în cazul depresiei refractare anxios-agitate este redată în figura 2.

Rezultatele obținute demonstrează că dozele neadecvate lotul de bază – 89 cazuri sau 71,77%, cel de control – 52 cazuri sau 41,94%, ($\chi^2=22,50$) au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior în cazul depresiei refractare anxios-agitate, cu diferențe veridice statistic ($p<0,001$).



Legendă. 1 – lot de bază; 2 – lot de control. ** $p < 0,05$; **** $p < 0,001$.

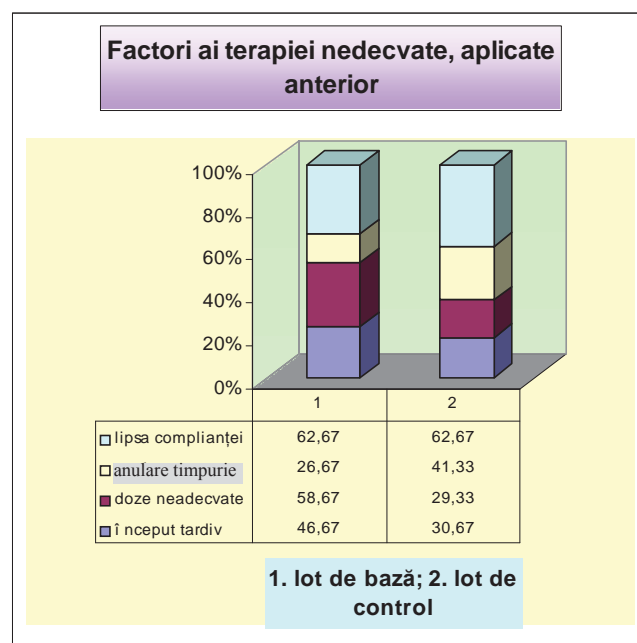
Figura 3. Factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior, în cazul depresiei rezistente melancolice.

Distribuția subiecților în funcție de factorii terapiei neadecvate, aplicate anterior, în cazul depresiei refractare melancolice este redată în figura 3.

Datele prezentate în figura 3 au evidențiat faptul că dozele neadecvate [lotul de bază – 73 cazuri (68,22%), cel de control – 40 cazuri (37,38%), ($x^2=20,42$), statistic rezultatele fiind veridice ($p < 0,001$)] au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior. Referitor la alți factori, se poate menționa că diferențe autentice ($p < 0,05$) sunt atestate și în cazul începutului tardiv de aplicare a terapiei – 50 cazuri (46,73%) lotul de bază, în cel de control – 33 cazuri (30,84%), ($x^2=5,69$).

Distribuția subiecților în funcție de factorii terapiei neadecvate, aplicate anterior, în cazul depresiei refractare apato-inhibate este reflectată în figura 4.

Rezultatele obținute demonstrează că, ca și în cazul celorlalte variante clinice, dozele neadecvate [lotul de bază – 44 cazuri, 58,67%), cel de control – 22 cazuri, 29,33% ($x^2=13,10$)] au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior, în cazul depresiei refractare apato-inhibate, cu o veridicitate statistic înaltă ($p < 0,001$). Rezultate semnificativ statistic ($p < 0,05$), sunt și în cazul lipsei complianței [lotul de bază – 47 cazuri, 62,67%, lotul de control – 45 cazuri, 60,00% ($x^2=0,11$)] și al începutului tardiv



Legendă. ** $p < 0,05$; **** $p < 0,001$.

Figura 4. Factorii terapiei neadecvate, aplicate anterior, în cazul depresiei refractare apato-inhibate.

– 35 cazuri (46,67%) în lotul de bază, în cel de control – 23 cazuri sau 30,67% ($\chi^2=4,05$).

Discuții

Deoarece lipsa complianței s-a observat în majoritatea cazurilor, s-a lucrat mult cu această condiție medicală. Astfel că complianța terapeutică a putut fi stabilită prin îndepărtarea fricii nejustificate față de medicație, alegerea corectă a preparatelor, înlăturarea prejudecății aparente dependente de terapie, îndepărtarea conotației stigmatizante a necesității continuării tratamentului. Complianța a fost augmentată și prin înțelegerea scopului tratamentului, convingerea pacienților asupra eficacității medicamentelor, motivului precis al administrării medicamentelor, evitarea subdozării și supradozării substanțiale, dozării intermitente (erori în intervalele dintre doze) sau întreruperea prea devreme și, nu în ultimul rând, asigurarea unei urmăririi suportive de-a lungul întregului proces terapeutic.

Prin includerea unui număr cât mai redus de agenți farmacologici utilizați, s-a evitat reducerea motivației, dificultățile de concentrare și greutatea în memorarea sarcinilor, asigurând pacientului o satisfacție în procesul de consultare, evitarea declanșării unor suferințe emoționale. Acest lucru le-a ajutat subiecților să înțeleagă informația oferită și să-și ridice nivelul de cunoștințe medicale. Comportamentul compliant trebuia considerat ca un nou „obicei”, care necesita învățare și reîntărire la vizitele de control. De aceea, pentru o bună complianță, s-a cerut o comunicare regulată și o urmărire atentă în promovarea ei. Complianța a depins în mare măsură și de persoana care lua aceste medicamente, inclusiv de atitudinile conștiente și fanteziile inconștiente ale pacientului cu privire la medicamente și boală.

Concluzii

1. Instalarea rezistenței în loturile studiate per ansamblu a fost condiționată de acțiunea sumativă a unui complex de factori, predominant de lipsa complianței [lotul de bază – 205 cazuri (66,99%), lotul de control – 207 cazuri (67,65%), ($\chi^2=0,30$), ($p>0,05$)] și dozele neadecvate [lotul de bază – 206 cazuri (67,32%), cel de control – 114 cazuri (37,25%) ($\chi^2=55,44$), statistic autentic ($p<0,001$)].

2. Cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior subiecților cu depresie refractară anxios-agitată, au fost dozele neadecvate [lotul de bază – 89 cazuri (71,77%), cel de control – 52 cazuri (41,94%) ($\chi^2=22,50$), cu diferențe veridice statistic ($p<0,001$)].

3. În cazul depresiei rezistente melancolice, dozele neadecvate [lotul de bază – 73 cazuri (68,22%), cel de control – 40 cazuri (37,38%) ($\chi^2=20,42$), statistic rezultatele fiind veridice ($p<0,001$)] au fost cei

mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior. Referitor la alți factori, se poate menționa că diferențe autentice ($p<0,05$) sunt atestate și în cazul începutului tardiv de aplicare a terapiei: 50 cazuri (46,73%) în lotul de bază, în cel de control – 33 cazuri (30,84%), ($\chi^2=5,69$).

4. În cazul depresiei refractare apato-inhibate, dozele neadecvate, [lotul de bază – 44 cazuri (58,67%), cel de control – 22 cazuri (29,33%), ($\chi^2=13,10$)] au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior, cu o veridicitate statistică înaltă ($p<0,001$). Rezultate semnificativ statistic, ($p<0,05$), sunt înregistrate și în cazul lipsei complianței [lotul de bază – 47 cazuri (62,67%), lotul de control – 45 cazuri (60,00%), ($\chi^2=0,11$)] și în cazul începutului tardiv: 35 cazuri (46,67%) – lotul de bază, în cel de control – 23 cazuri sau 30,67% ($\chi^2=4,05$).

Bibliografie

1. Cărăușu G., *Aspecte clinico-sociale ale depresiei refractare*. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2011; 4: 72-78.
2. Anderson I. et al., *NICE clinical Guideline 90*. (October 2009). *Depression: the treatment and management of depression in adults*. London, 64 p.
3. Basco M.R., Rush A.J., *Compliance with pharmacotherapy in mood disorders*. *Psychiatr Annals*, 1995: 269-270, 276-279.
4. Souery D., Mendlewicz J., *Compliance and therapeutic issues in resistant depression*. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1998 Feb.; 13 Suppl. 2: S13-18.
5. Thompson C., et al., *Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant*. *Am. J. Psychiatry*, 2000; 157: 338-343.
6. *World Health Report 2001*. WHO. Geneva, 2001, 178 p.
7. WHO. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: WHO, 2008; 160 p.
8. WHO. *World Mental Health Surveys, 2008. Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders*. Eds: R.C. Kessler, T.B. Ustun. Geneva: WHO, 2008; 698 p.

Rezumat

Scopul lucrării a constat în studierea factorilor terapiei neadecvate în cazul bolnavilor cu depresie rezistentă, elaborarea conduitei de tratament al pacienților în acest context. Studiul a demonstrat că lipsa complianței, dozele neadecvate, începutul tardiv și anularea înainte de timp a medicației au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate a pacienților.

Summary

The purpose was to study the factors of inadequate therapy for patients with resistant depression, to create the guidance of treatment. This article reveals such factors:

that noncompliance, inadequate dosage, late initiation of treatment and early discontinuation as the most frequent factors of inadequate therapy.

Резюме

Цель настоящей работы заключается в оценке факторов неадекватной терапии, способствующих возникновению резистентной депрессии, и в разработке комплексных мер по лечению таких пациентов. Исследование показало, что несоблюдение лечения, неадекватная дозировка, позднее начало и ранняя отмена лечения были наиболее частыми факторами неадекватной терапии больных.

ПОГРАНИЧНЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН

В.Ф. Простомолотов, докт. мед. наук,
профессор.

Кафедра клинической психологии
Института инновационного и
последипломного образования Одесского
национального университета
им. И.И. Мечникова

Актуальность темы

То, что пограничные психические расстройства (ППР) у женщин имеют многочисленные особенности, обусловленные физиологией и особенно патологией гинекологической сферы, а также социально-психологической ролью женщины (девочки, девушки, матери и т.д.) в обществе, с этим сталкивается в своей работе каждый клиницист. При сравнительном изучении с ППР у мужчин эти особенности клиники, патогенеза, терапии и профилактики выглядят настолько контрастно и убедительно, что порождают мысль о необходимости выделения специальных разделов в учебниках, учебных пособиях и руководствах по пограничной психиатрии, посвященных этим особенностям. В противном случае усреднение симптоматики, механизмов развития патологии, лечения и профилактики, лишенное особенностей, деталей, нюансов (а они-то и определяют искусство врачевания, а оно – эффект терапии и профилактики), обедняет медицинскую науку и практику. Отмечу, что еще патриархи психоневрологии [11, 12, 13 и др.] указывали на большую эффективность психотерапии неврозов у женщин, особенно вегетативных и эндокринных дисфункций в их структуре, чему за сорок лет работы я постоянно находил многочисленные подтверждения.

В то же время считаю, что выделение гинекологической психиатрии (впервые термин употреблен А.Н. Молоховым [5]; повторен В.Д. Менделевичем [4])* , изучающей психическую патологию, наблюдаемую только в генеративные периоды у женщин, весьма условным, как будто вне этих периодов многочисленных особенностей психических расстройств у женщин нет, так как не доказано, – и едва ли когда-либо будет доказано –, что именно эти периоды являются причиной психических расстройств. Если же иметь ввиду воспалительную, туберкулезную, онкологическую, хирургическую, какую-либо другую патологию гинекологической сферы, то кроме особенностей, определяемых эндокринной и вегетативной дисфункцией, а также психолого-социальной ролью женщины в обществе, других нет. Но они-то – и эндокринная дисфункция, и вегетативная, уже не говоря о социальной роли женщины – находятся не в меньшей зависимости от разного рода психических факторов, чем инфекционных и т.п. органических, о чем хорошо известно не только врачам, но и в обществе. Именно поэтому в народе имеется традиция оберегать беременных и рожениц.

Анатомо-физиологические особенности женского организма с его тонким регулированием циклически протекающих генеративных процессов весьма ранимы, особенно в случае гипофизарно-гипоталамической недостаточности. Именно органическая церебральная патология (внутриутробная, родовая, раннего детского возраста и т.д.), во многих случаях выявляемая только анамнестически, но подтвержденная прямыми или косвенными признаками бывшей или имеющейся

* Труд А.Н. Молохова (1962) на 137 стр., скромно названный «Очерки гинекологической психиатрии», лаконично охватывает в контексте темы, по сути, основные разделы большой и пограничной психиатрии, при этом отнесение монографии к «очеркам» определенно указывает на неподъемную широту и глубину проблемы. В то же время маститый психиатр, обосновывая правомочность понятия «гинекологическая психиатрия», отмечает, что «она не может претендовать на особую рубрику в психиатрии». Спустя 34 года выходит вторая монография с подобным названием, но уже без отнесения ее к очеркам – «Гинекологическая психиатрия» В.Д. Менделевича объемом в 2,5 раза больше, посвященная 5 разделам пограничной гинекологической психиатрии: «Психические расстройства при менструальных дисфункциях и бесплодии» (Макарычева Э.В.), «Психические расстройства при беременности» (Сахаров Е.А.), «Психопатология климакса», «Психические расстройства после радикальных онкологических операций», «Предменструальный синдром» (Менделевич В.Д.).

внутричерепной гипертензии, часто субклинической, лежит в начале этиопатогенетической цепи причинно-следственной обусловленности дисфункций менструации, патологии беременности, родов, лактации, дисгармонии супружеских отношений. Подобная патология оказывает существенное влияние на формирование характера, эмоционально-вегетативных и других поведенческих реакций, а также – на многочисленные особенности психосоматического реагирования.

В то же время, в отличие от мужчин, циклически протекающие генеративные процессы в организме женщин (менструация [начало, нормальная, дисфункциональная, завершение], беременность [нормальная, осложненная, прерванная], роды [физиологичные, осложненные, родоразрешение посредством кесарева сечения], послеродовой период [нормальный, осложненный], период лактации [нормальный, осложненный]) при определенных биологических и психологических условиях (внутренних, внешних) могут способствовать проявлению/провоцированию психических расстройств. В одних случаях, относительно редких, наблюдаются психозы (беременности, послеро-

довые, лактационные), чаще эндогенной природы – шизофрения, депрессия, мания, требующие, как правило, госпитализации в психиатрический стационар; в других, значительно более частых, – ППР [1], обычно протекающие с соматическими масками в окружении тревожно-фобических и истерических комплексов, в связи с чем пациентки обращаются к врачам интернистам, реже – к неврологу и совсем редко – к психиатру/психотерапевту.

Материалы и методы исследования

Проведенные мной исследования (1985,1995, 2002) – клинические (в т.ч. клинко-психологические, клинко-психотерапевтические, клинко-терапевтические) и параклинические – продемонстрировали настолько заметное и достоверное преобладание числа женщин по сравнению с мужчинами в целом и особенно при некоторых формах психических расстройств, проявляющихся соматизированно, что научные исследования в последующие годы были направлены на изучение особенностей этиопатогенеза, клинических проявлений, терапии и профилактики невротических и соматоформных расстройств у женщин.

Таблица 1

Нозологическая характеристика больных

Психические расстр., шифр по МКБ-10	Частота случаев, удельный вес в %						Отношение числа жен./муж.
	Всего:		у женщин		у мужчин		
	число	% к 668	число	%	число	%	
F 07.0 - F 07.2	75	11,23	37	8,19	38	21,47	1,0
F 20, 21	35	5,24	20	4,42	15	8,48	1,3
F 32.00; F 32.10; F 33.00; F 33.10	14	2,10	10	2,21	4	2,26	2,5
F 32.01;F 32.11; F 33.00; F 33.11; F 34	72	10,78	64	14,16	8	4,52	8,0
F 40- F 42; 44 -48; F45	228	34,13	176	38,94	52	29,38	3,4
F 43	19	2,84	16	3,54	3	1,69	5,3
F 60	186	27,84	129	28,54	57	32,20	2,3
Всего:	629	94,16	452	100,00	177	100,00	2,6

Таблица 2

Динамика расстройств личности у исследованных больных

Шифр по МКБ-10 F60.	Больные		Фазы				Реакции, неврозы				Развитие			
	Всего	жен. муж.	Все- го	жен. муж.	%	%	Все- го	жен. муж.	%	%	Всего	жен. муж.	%	%
F60.0	8	4/4	1	1/0	12	25/0	4	2/2	50	50/50	3	1/ 2	37	25/50
F60.1	67	42/25	30	18/12	45	43/48	25	17/8	37	40/32	12	7/5	18	17/20
F60.3	13	8/5	1	0/1	8	0/20	10	7/3	77	87/60	2	1/1	15	12/20
F60.4	51	48/3	5	5/0	10	10/0	34	31/3	67	65/100	12	12/0	24	25/0
F60.5	12	3/9	2	1/1	17	33/11	8	2/6	67	67/67	2	0/2	17	0/22
F60.8	35	24/11	26	17/9	74	71/82	5	4/1	14	17/9	4	3/1	11	12/9
Всего:	186	129/57	65	42/23	35	33/40	86	63/23	46	49/40	35	24/11	19	19/19

Среди 668 пациентов подряд, у которых были зарегистрированы за год те или иные психические расстройства, 464 (69,46%) составляли женщины, 204 (30,54%) – мужчины. 39 пациентов (11 жен., 28 муж.) с разного рода наркологических проблемами выпадали из канвы исследования, касающегося соматизации психических расстройств, поэтому специально были изучены 629 больных: 453 (72,02%) жен., 176 (27,98%) муж.; отношение числа жен./муж. = 2,6. В *таблице 1* показана нозологическая характеристика исследованных больных, в *таблице 2* – динамика типов расстройств личности (РЛ), в *таблице 3* – формы невротических расстройств (НР), во всех 3-х таблицах отмечена их гендерная представленность.

Результаты исследования и обсуждение

Из общей оценки *таблицы 1* видно, что частота психической патологии у женщин по сравнению с мужчинами возрастает в следующей последовательности расстройств (отношение числа жен./муж. здесь и далее указано в скобках): F07.0-2 (1,0) – F20-21 (1,3) – F60 (2,3) – F32.00,10;33.00,10 (2,5) – F40-42, 44,45,48 (3,4) – F43 (5,3) – F32.01,11;33.01,11; 34 (8,0).

Если на левом фланге этого ряда (органическое поражение головного мозга и эндогенно-процессуальное заболевание шизофрения с преобладанием невротических и психопатоподобных симптомов) число женщин и мужчин равно или близко, то на правом фланге (невротические и соматоформные расстройства, реакция на стресс, а также соматизированная депрессия) обращает на себя внимание явное преобладание психической патологии у женщин по сравнению с мужчинами: 3,4 – 5,3 – 8,0. Вместе с тем необходимо отметить больший удельный вес в этом ряду у мужчин слева – в 2,6 и 1,9 раза, а у женщин справа – в 2,1 и 3,1 раза.

Из общей оценки *таблицы 2* видно, что частота декомпенсаций РЛ у женщин по сравнению с мужчинами возрастает в следующей последовательности типов: F 60.5 (0,3) - F60.0 (1,0) - F 60.3(1,6) - F 60.1(1,7) - F 60.8 (2,2) – F 60.4(16,0).

Следует отметить преобладающий удельный вес в этом ряду у мужчин на левом фланге, особенно при психастении – в 6,8 раза, а у женщин – на правом при истерии почти с симметричным перевесом – в 7,1 раза.

Исследование динамики РЛ у обратившихся пациентов показало, что у большинства – 86, достоверно чаще у женщин – 63 (48,84%) против 23 (40,35%) у мужчин выявлены реакции, особенно у личностей возбудимого – 76,92%, истерического – 66,67% и психастенического типов – 66,67%. Реакции, в большинстве случаев невротические, за исключением аффективных психопатических, преобладающие у личностей возбудимого и паранойяльного типов, сопровождалась, хотя и в разной степени выраженности, вегетативными расстройствами, а в трети случаев носили соматоформный характер. В большей степени это проявилось при истерическом РЛ, когда конверсионные, псевдосоматические расстройства преобладали в клинической картине невротических реакций.

Аутохтонные астено-депрессивные и сенестопохондрические фазы выявлены у более трети больных – 34,95% ± 3,50%, у женщин реже, чем у мужчин: 32,56% ± 7,27% против 40,35% ± 10,23%. Фазы преобладали у личностей аффективного типа – в 74,28% ± 8,57%, а также часто встречались у шизоидных личностей – в 44,78% ± 9,08% случаев. Для всех типов личностных аномалий в исследованных случаях было типично, что депрессивные фазы сопровождалась, особенно у женщин, соматизированными расстройствами и вегетативными дисфункциями, а в трети случаев носили явно соматоформный характер. Вегетативные дисфункции преобладали у личностей истерического, затем аффективного типов; соматизированные расстройства – у личностей шизоидного, затем психастенического типа. В этих случаях было типично, что первая и общая жалоба пациентов была на телесное нездоровье. Депрессивные, сенесто-ипохондрические фазы у шизоидов имели тенденцию к затяжному течению, а в половине случаев – до 2-3 лет.

Таблица 3

Формы невротических расстройств у исследованных больных

Формы неврот. расстр. по МКБ-10	Число случаев, удельный вес в %						Отношение числа жен./муж.
	Всего,	%	Жен.,	%	Муж.,	%	
F48.0	35	15,35	22	12,50	13	25,00	1,7
F44	50	21,93	46	26,13	4	7,69	11,5
F40-42	34	14,91	18	10,23	16	30,77	1,1
F48.8	76	33,33	67	38,07	9	17,31	7,4
F48.9	33	14,48	23	13,07	10	19,23	2,3
Всего:	228	100,00	176	100,00	52	100,00	3,4

Депрессивные фазы у других типов личностных аномалий наблюдались реже и протекали с клинической картиной, соответствующей вкраплению аффективных или шизоидных конституциональных черт характера. Ипохондрическое развитие достоверно чаще встречалось у мужчин, кроме случаев аффективной и особенно истерической аномалии; при последней отмечена зеркальная противоположность психастении.

Представляет интерес синдромальная картина невротических реакций при РЛ, так как вместе с невротическими расстройствами у акцентуантов и реактивными состояниями невротического уровня при этих психогеннофункциональных расстройствах высшей нервной деятельности более всего показана психотерапия.

Частота невротических расстройств среди акцентуантов у женщин по сравнению с мужчинами возрастает в следующей последовательности: F 40-42 (1,1) - F 48.0 (1,7) - F 48.9 (2,3) - F 48.8 (7,4) - F 44 (11,5).

Как и при РЛ, удельный вес обсессивно-фобических расстройств у акцентуированных личностей, развивающихся обычно при наличии психастенических черт характера, зафиксирован у женщин по сравнению с мужчинами в достоверно меньшем проценте случаев: 10,23% против 30,77%, зато отмечено явное преобладание женщин, в 11,5 раза, над мужчинами при конверсионных НР. Обращает внимание тот факт, что среди пациентов с депрессивным НР, вышедшим в последние годы, по моим наблюдениям, на первое место по частоте среди других форм НР – 76 (33,33%), большинство составляют женщины – 67 (88,16%) против 9 (11,84%) у мужчин.

Среди невротических синдромов больных этой группы невротическая депрессия находится на первом месте и составляет 105 случаев – 31,53% ± 2,55% (90 жен. – 35,29% ± 2,99%; 15 муж. – 19,23% ± 4,46%; истерические, преимущественно конверсионные расстройства – 92 (27,63% ± 2,45%): 85 жен. – 33,33%, 7 муж. – 8,97%.

Психические расстройства при менструальной дисфункции, как правило, сопровождающиеся выраженными вегетативными расстройствами, могут быть весьма разнообразными в зависимости от соотношения соматических, включая церебрально-органические, и психических факторов, в т.ч. типа и степени акцентуации характера, интеллектуального и волевого потенциала, негативного или позитивного влияния (физического, психического) микро-, макросреды и др.

В некоторых случаях на фоне органического

поражения ЦНС со стойкой цефалгией доминирует гормональная и вегетативная дисфункция при минимуме невротических симптомов. Некоторые авторы (Макаричева Э.В., 1996; Менделевич В.Д., 1996) склонны относить именно эти случаи к клиническим проявлениям собственно гинекологической психиатрии, хотя, пользуясь подходом авторов к терминологии [4], было бы логичнее относить их к гинекологической неврологии, а еще точнее – к гинекологической невро-эндокринологии.

В большинстве случаев церебрально-органические факторы, обуславливая эндокринную, эмоциональную и вегетативную дисфункции, при соответствующих негативных воздействиях психической природы, способствуют формированию невротического и психопатического типов реагирования, которые, в свою очередь, еще более дестабилизируют генеративные функции у пограничной пациентки. При этом немаловажным фактором является возраст, определяющий начало месячных, стабилизацию цикла, ослабления и прекращения их.

Послеабортные невротические состояния. Аборт кроме психической, во многих случаях, травмы (несчастливая любовь, развод и т.п.) всегда является биологической, эндокринной поломкой в организме женщины. Особенно выраженное патологическое воздействие искусственное прерывание беременности оказывает в случаях церебрально-органической и эндокринной дефицитарности у пациенток, сопровождающихся их высокой эмоциональной и вегетативной лабильностью.

Наиболее частым, облигатным невротическим расстройством после этой гинекологической операции, является послеабортная астения, выступающая обычно в сопровождении умеренно выраженной тревоги и субдепрессии. Длиться она может от полутора-двух месяцев до полугода и более в зависимости от возможных осложнений аборта.

В зависимости от типа акцентуированного или патологического характера пациентки в преморбиде (истерический, психастенический, аффективный, шизоидный, др.) послеабортные невротические реакции обычно бывают соответствующими: истерическими, тревожнофобическими, депрессивными/гипоманиакальными, сенесто-ипохондрическими, с некоторыми вариантами в каждом отдельном случае, обусловленными мозаичностью характера, а также другими факторами психической или биологической природы. Замечу, что во многих случаях включение

в клиническую картину разных форм невротических расстройств конверсионных и тревожно-фобических комплексов является типичным. На это указывал еще А.Н. Молохов (1962). Часто следствием аборта является коитофобия. Страх забеременеть нередко порождает негативное отношение к половой близости, аноргазмию и как следствие – эмоциональные и поведенческие расстройства. Послеабортные невротические реакции могут приобретать затяжное течение и усложняться присоединением более сложных психопатологических комплексов.

Психические расстройства при беременности. Бытующее представление о том, что беременность способствует физиологическому и психическому расцвету женщины, не может трактоваться специалистом (врачом, психологом) однозначно. Иногда – это так. Но в большинстве случаев, отягощенных каким-либо неблагоприятием (соматическим, психическим), учитывая фактор повышенных требований в этот период ко всем системам внутренних органов и ЦНС женского организма, во время беременности наблюдаются психические и поведенческие расстройства [1, 6]: редко психозы (0,1-0,3%), значительно чаще ППР невротического и психопатического регистров (от 30% до 60%).

Одной из главных проблем нервно-психического состояния женщин в период беременности являются **гестозы (токсикозы)** первой и второй ее половины. Часть авторов, психологизируя проблему, интерпретирует рвоту беременных как символическое выражение нежелания беременности и ребенка (Schtekel A., 1967). Другие западные ученые рассматривали ранние гестозы беременных как следствие «ослабления воли к материнству» (Fuchs K., Brandes G., Peretz A., 1967. Цит. по В.М. Воловику [3]) или как «проявление бессознательного отвращения к мужу». Возражением против волюнтаризма психологизации этиопатогенетических механизмов вегетативных реакций у беременных женщин является то, что т.н. «ослабление воли к материнству» и «бессознательное отвращение к мужу» часто являются клиническим проявлением депрессии в структуре эндогенных заболеваний, чего не может видеть синдромально ориентированный специалист.

Другая группа исследователей проводит клинический, психопатологический и соматический анализ беременных. В этом отношении типичной представляется работа В.М. Воловика [3]. Среди причин, способствующих возникновению гестоза и сопутствующих ему невротических психических расстройств, автор нашел, что любая беремен-

ность, в том числе протекающая физиологически, сама по себе является источником соматического и психического напряжения. Присоединение каких-либо дополнительных, даже незначительных, переживаний способно спровоцировать симптомы гестоза. С этим выводом трудно не согласиться, ибо клиническая реальность часто подтверждает эту мысль. Не случайно исторически у всех народов Мира принято оберегать беременных женщин от разного рода напряжений, в первую очередь – психических.

В преморбиде у значительной части беременных с гестозами часто отмечаются органические поражения головного мозга и НР. У этих больных динамика гестоза находилась в большой зависимости от их психического состояния.

Анализируя вышеприведенные этиопатогенетические механизмы гестозов первой и второй половины беременности, можно сделать вывод о необходимости их целенаправленной психопрофилактики и терапии, о необходимости проведения врачом/психологом глубокого исследования личности, всех обстоятельств жизни, проведения объективного анамнеза, семейной и клинико-аналитической психотерапии, чтобы предупредить прерывание беременности, нормализовать ее течение и развитие.

Среди других методов психотерапии гестозов заслуживает применение гипноз и его производные: аутогенная тренировка, в т.ч. органотренинг, приемы медитации и другие способы саморегуляции. Соблюдение принципов здорового образа жизни, общение с природой, прогулки, легкий физический труд в саду действуют оздоравливающе и целебно.

Невротические расстройства у беременных можно сгруппировать вокруг трех основных форм: тревожно-фобических, истеро-конверсионных и неврастении.

Невротические тревожно-фобические расстройства у беременных, по моим наблюдениям, встречаются чаще остальных форм, что совпадает с мнением А.Н. Молохова [5]. При этом они возникают, как правило, у психастеничных, сенситивных, аффективных личностей (аномальных или акцентуированных). Одной из наиболее частых фобий у тревожно-мнительных женщин в период беременности является навязчивый страх ее прерывания. Поводом к его развитию являются астения, тошноты, головокружение и другие висцеро-вегетативные проявления гестоза первой половины беременности, имевший место в прошлом выкидыш, а также – на что обращают особое внимание – фактор ятрогении и эрготогении,

замечу, нередкий в женских консультациях и гинекологических отделениях, куда они обращаются и их лечат амбулаторно или госпитализируют в отделение с диагнозом *«угроза выкидыша»*. Тревожно-мнительные женщины таких страхов наслушаются там от пациенток, санитарок, акушерок и врачей, что потом не находят себе места от навязчивых опасений и страха, что с ними случится подобное, что у них будет выкидыш. Их конституциональная тревожность еще более усиливается астенией и дистимией, обычно в той или иной степени наблюдаемых на начальных и завершающих этапах беременности у большинства пациенток.

Профилактике ятро- и эрготогений должно служить обучение медперсонала женских консультаций, гинекологических и родильных отделений вопросам психопрофилактики и психотерапии. Не могу не привести в связи с этим довольно типичный в некотором роде случай, подтверждающий необходимость подобного обучения медперсонала.

В 80-е годы мной наблюдалась молодая женщина, еще студентка, у которой аффективные колебания сопровождались вегетативными кризами. Обращалась она редко – не более 2-3 раз в год, а когда вышла замуж, то и вовсе пропала. Пришла она уже при беременности на седьмом месяце угнетенной, со странной просьбой, чтобы я дал ей письменное разрешение на продолжение беременности и роды в срок, на чем настаивала участковая акушер-гинеколог, так как у нее повышается артериальное давление до 170/90. В противном случае в женской консультации настаивали на провоцировании у нее преждевременных родов. Мы вместе с пациенткой, циклоидной личностью, стали сочинять ответ. Перепробовали несколько вариантов, чтобы заключение психотерапевта смотрелось как официальное, но и содержало скрытый юмор (для пациентки), чтобы как-то не задеть акушеров-гинекологов. Привожу его содержание: «Я, ФИО, зав. центром психотерапии, к.м.н. психотерапевт высшей категории, разрешаю пациентке ФИО донашивать беременность и рожать в срок. Ответственность за осложнения беру на себя».

Скрытый юмор (кто, кроме Бога, может запретить или разрешить женщине иметь ребенка?!) предназначался для самой циклоидной пациентки, любящей и понимающей его, чтобы оживить и встряхнуть, поверить в свои силы и возможности. Через полчаса пациентка ушла довольная в хорошем настроении. Через два месяца позвонила с сообщением, что благополучно родила в срок здоровую дочь. Далее мы виделись редко, раз в несколько лет, но запомнился ее визит через 12 лет. Она привела с собой дочь, уже почти девушку, такую же яркую, как мать. Первыми ее словами были: «Познакомься, Л., с доктором, благодаря которому ты есть».

Токофобия – навязчивый страх перед родами; его испытывают многие нерожавшие женщины во время первой беременности. В их воображении

навязчиво всплывают картины гибели в родах и их самих, и ребенка, а также преувеличенные представления о мучительной боли в родах. Поводом для развития токофобии являются Библейское напутствие – *«В муках рожать будешь»*, а также услышанные истории о гибели в родах и описанные в художественной литературе прошлых веков, например, в «Войне и мире» Л.Н. Толстого смерть жены графа Болконского. Некоторые женщины идут даже на прерывание беременности в самом ее начале, но большинство ищут психологической помощи (у врачей/психологов) и обычно все завершается благополучно. Приходилось многократно наблюдать и успешно лечить женщин с токофобией. В большинстве случаев это были молодые, еще не рожавшие женщины которые, пройдя психотерапию (до или во время беременности), затем рожали образцово, без боли. В нижеприведенном случае, представляющим особый интерес благодаря психогенезу возникновения и терапии, это была уже однажды рожавшая молодая женщина с ятрогенной токофобией.

Пациентке 25 лет, она побывала на публичной лекции, посвященной гипнозу и внушению в медицине и просила ей помочь. Жалобы сводились к тому, что она хотела бы родить второго ребенка, но испытывает большой, до ужаса, страх перед вторыми родами как причине ее гибели. Рассказала следующее. Первенца родила в селе у матери, куда специально поехала на девятом месяце беременности. Сельский роддом был пуст, она была единственной роженицей в ту ночь, родила под утро. Помнит, как переведенная после благополучных родов в послеродовую палату, она, утомленная родами, стала забываться сном. Ее поразила удивительная тишина вокруг, будто все замерло, пустота, никого нет. Ощутила легкость, невесомость в теле, скованность рук и ног, невозможность ими двигать. Вдруг ее пронзила мысль, что если ей станет плохо, никто не поможет, и она умрет. Испытала страх. Пыталась позвать акушерку, но голос не подчинялся ей, все тело ощутила, как связанное. Тогда ее охватил резко нарастающий страх, переходящий в животный ужас. Сердце бешено заколотилось, она стала задыхаться и тогда из груди вырвался крик. Дальше она помнит, что прибежала акушерка, затем врач; ей стали делать уколы, давать подушку с кислородом и т.п. Ночь прошла беспокойно. На другой день, когда ее состояние нормализовалось, врач сообщил ей, что ее реанимировали, вывели из состояния клинической смерти, что она их всех перепугала и ей больше нельзя рожать, так как подобное может повториться. Послеродовый период протекал нормально, ребенок рос здоровым. На первом году после родов о втором ребенке не думалось. Затем стали появляться мысли, а следом и настойчивое желание родить второго. Однако тут же в памяти всплывали предостережения того врача и страх умереть во вторых родах. По характеру впечатлительная и мнительная. Если слышит или видит что-то неприятное, угрожающее, то потом эта картина, образ, рассказ долго навязчиво вторгаются в сознание, вызывая мурашки в теле, передергивание, страх, от которого спасается

переключением внимания, «бегством» в текущую реальную жизнь, вытесняя их таким образом.

Анализируя совместно с пациенткой детали обстоятельств, связанные с первыми родами, особенно ее состояние в послеродовой палате, я пришел к выводу, что у нее наблюдалось пароксизмальное нарушение вегетативной регуляции, проявившееся в форме вегетативного, преимущественно симпато-адреналового, криза. Ничто не подтверждало преувеличенных опасений молодого и, как видно, малоопытного акушера-гинеколога о перенесенной пациенткой клинической смерти, из которой он ее якобы реанимировал. В первую очередь, против этого свидетельствовало ее хорошее самочувствие уже на другой день, благоприятно протекающий послеродовой период, нормальная лактация и т.д. Наконец, если и наблюдалось нечто сомнительно подобное, оцененное перепуганным молодым врачом, как клиническая смерть, это не давало ему, согласно медицинской деонтологии и этике, права брякать (другой глагол трудно подобрать, ибо манеры и стиль этого акушера-гинеколога были явно не врачебного уровня культуры) ослабленной родами (и перенесенной, по его мнению, клинической смертью), что ей больше нельзя рожать, так как во вторых родах она наверняка умрет (и он об этом знает?!).

Устранение токофобии в каждом конкретном случае необходимо достигать, индивидуализируя комплекс психотерапевтических воздействий. В иллюстрируемом клиническом наблюдении была применена клиничко-аналитическая психотерапия. Совместно с пациенткой разбирали и анализировали особенности ее характера, обстоятельства, предшествовавшие вегетативному кризу, его особенности. Пациентке были сообщены необходимые сведения о вегетативных кризах, их природе, в том числе биологической и невротической, о том, что они носят функциональный характер и не представляют опасности для жизни. Пациентка получила информацию и о гипнозе, что в нем можно вызвать гипермнезию и таким образом вспомнить забытое. Ей был предложен гипнокатарсис, от которого можно было ожидать многого, ибо пациентка обнаруживала способность к погружению в глубокую, сомнамбулическую стадию гипноза.

Во время третьего сеанса гипноза пациентке было внушено, что она только что родила первенца и находится в послеродовой палате сельского роддома – тихо, пусто, невесомо. Вслед за произведенным внушением у пациентки углубляется и учащается дыхание, она хватает воздух ртом, проявляет двигательное беспокойство, дрожь в теле. Мимика и широко открытые глаза выражают страх, она пытается закричать и, наконец, это ей удается. Все эти реакции, надо признать, способны произвести большое впечатление и напугать неопытного врача. Затем пациентке было внушено, что все, что она испытала сейчас в состоянии гипноза, она будет помнить после пробуждения.

Первые слова, которые пациентка произнесла после выхода из гипнотического состояния, были: «Я поняла, я все поняла!». Пациентка, пережив пережитое, осознала, что произошедшее с нею четыре года назад в измененном состоянии сознания, не опасно для ее жизни и подконтрольно ей. Страх смерти во вторых родах изжит. Далее было проведено еще два сеанса гипноза, во время которых внушено, что беременность и роды будут протекать нормально, а роды к тому же

– безболезненно. Внушена способность, вспоминая психотерапевта, погружать себя в аутогипнотическое состояние.

Через 10 лет пациентка обратилась за консультацией по поводу проблем у ее мужа. Попутно сообщила, что ее желание второго ребенка и внушения психотерапевта реализовались наилучшим образом. Была приглашена на сеанс психотерапии в большой открытой группе, на котором поделилась опытом погружения себя в аутогипнотическое состояние. Рассказала о безболезненных вторых родах: «Конечно, я чувствовала, что рожая, но боли не было, скорее это было вполне терпимое ощущение давления, похожее на то, если вы сильно сожмете одну руку другой». Пациентка время от времени использовала свой навык аутогипноза при стоматологических процедурах, при аборте, для успокоения после переживаний.

Среди фобий у беременных женщин психастенического типа личности часто встречаются обострения кардио-, клаустро- и агорафобии.

В лечении невротических тревожно-фобических расстройств у беременных пациенток, учитывая возможность осложнений от лекарств, основной является психотерапия, начинать которую надо лишь предварительно хорошо изучив их личность. В выборе метода психотерапии приходится считаться с установками беременных, но, по моим наблюдениям, при установлении продуктивного контакта уже к 3-4 сеансу, чувствуя улучшение, пациентки с готовностью доверяют опыту психотерапевта. Учитывая психосоматический характер гестозов, массивное вегетативное сопровождение НР у беременных, особенно в случае истеро-конверсионных расстройств, а также вообще высокую психосоматическую проводимость у женщин, применение гипноза и его производных способствует успеху терапии.

Психические расстройства после родов и в лактационном периоде также протекают в форме двух регистров: психотическом и невротическом [1]. В первом случае редко (0,1%) возникают психозы, подавляющее большинство которых составляют эндогенные: аффективные, шизоаффективные, шизофрения, в меньшинстве – токсикоинфекционные; во втором часто (60% и более) – астенические, астено-депрессивные состояния, а также невротические тревожно-фобические и истеро-конверсионные расстройства.

Самыми частыми, преобладающими, являются астенические и астенодепрессивные состояния, обусловленные тяжелыми и осложненными родами *per se*, а также травматическим или токсическим повреждением новорожденного, в результате чего младенец плохо спит, слабо сосет грудь, беспокоен, особенно ночами. Все это возлагает на ослабленную родами женщину тяжелое физическое и психическое напряжение, особенно

в случае, если ей не помогают постоянно ухаживать за ребенком и бытом (мать, свекровь, муж, др. родственники). К подобному стрессу, еще более ослабляющему женщину, может добавиться психический в той или иной форме и, учитывая повышенную ранимость роженицы, вызвать ППР в сопровождении вегетативных и гормональных дисфункций, а те, в свою очередь, еще более ослабляют физическое и психическое состояние. Возникает порочный круг. Типичным в послеродовом и лактационном периодах является возникновение у женщин с акцентуациями и аномалиями личности сверхценных идей ревности.

Маститы у кормящих женщин, их лечение, особенно хирургическое, нередко способны оказать серьезное патогенное влияние, терзающее их тело и душу, и явиться источником астено-невротических расстройств.

В лактационном периоде кормящие матери весьма подвержены отрицательному воздействию психического стресса, способного прервать выделение молока, что, в свою очередь, через эндокринные дисфункции вызывает вегетативные расстройства. К тому же остро возникает проблема питания ребенка, нарушение функционального состояния его пищеварительной системы и снижение иммунитета против инфекций. Все это делает ребенка беспокойным, на что ослабленная и невротизированная женщина, переживающая не только стресс, прервавший лактацию, но и сам факт ее прекращения, реагирует весьма болезненно, с чувством вины перед ребенком.

Рождение ребенка всегда вызывает бурю эмоций в семье; возможны самые разные, позитивные и негативные, ситуации, влияющие на семью и на родившую женщину, а через нее и на ребенка, что иллюстрирует следующее наблюдение.

К нам обратилась женщина 50 лет с жалобами астено-депрессивного характера. Пациентка, выглядевшая крайне утомленной и подавленной, сообщила следующее. Три месяца назад, когда дочь родила, они с мужем торопились ее навестить. В этой спешке случилась трагедия: муж попал под машину и погиб на месте. Зная, что массивная психотравма – известие о гибели отца – способна нарушить послеродовой период, прекратить лактацию у дочери, нарушить нормальное питание и развитие новорожденного и таким образом к одному несчастью добавилось бы и второе, пациентка решила скрыть от дочери факт гибели отца. Мобилизовавшись, она сказала дочери, что папу отправили в срочную командировку. Вначале дочь поверила, отнеслась к этому нормально. Но проходит неделя, другая, месяц, и она стала все настойчивее спрашивать у матери, почему папа не звонит, если не может приехать? Через два месяца пациентка уже не находила в себе сил отвлекать и всячески обманывать кормящую дочь относительно трагичной судьбы ее отца и все ей рассказала.

Как и ожидалось, известие о трагедии вызвало шок у дочери, бурную эмоциональную и двигательную реакцию, а через пару дней прекратилась и лактация.

Психические расстройства при климаксе весьма часты и соответствуют распространенности разных форм психической заболеваемости с учетом ее обострения в период возрастных кризов. Так, например, распространенность расстройств личности в мире колеблется в пределах 10% от численности населения [2, 8, 10], невротических расстройств – 15-20% [7], органического поражения головного мозга – 10-15% [2], аффективных расстройств, в т.ч. скрытых депрессий, дистимии, циклотимии – в сумме до 10% [8]. Необходимо считаться и с тем, что, согласно исследованиям К. Леонгарда (1976), акцентуированные личности (латентные психопатии старых авторов) составляют 50% от численности населения. Это один взгляд на природу т.н. патологического климакса (Тиганов А.С., 1999; Смулевич А.Б., 1999; Александровский Ю.А., 2000, др.), разделяемый мной.

Представители другого взгляда, игнорируя (не на словах, а на деле) нозологический подход, основанный на закономерностях симпто- и синдромообразования в психиатрии, типе течения заболевания и катамнестических наблюдениях, психические расстройства в климактерическом периоде у женщин относят к патологическому климаксу, проявляя таким образом каузальный подход [4, 9]. Среди клинических вариантов дисгармонично протекающего климакса В.Д. Менделевич (1996) выделяет следующие: астенический, сенесто-ипохондрический, тревожно-депрессивный, истерический; при этом рассматривает условия формирования «собственно климактерических психических расстройств» («преморбидные характерологические и соматические особенности, особенности психогений у женщин в период климакса, влияние фактора производства»). Дуализм вышеназванной работы очевиден, как и субъективизм – ведь надо *не* увидеть за специфическими вегетативными дисфункциями во время гормональной перестройки при климаксе невротических, личностных, экзогенных и эндогенных психических расстройств.

Полагаю, четкая, классическая позиция авторов нозологического направления, являясь логически стройной и последовательной, способствует и достоверности диагностики, и эффективности терапии. Впрочем, когда вопрос заходит о лечении, позиции сторонников самых различных взглядов на этиопатогенез психических расстройств при климаксе сходятся в основном вокруг первого – назначение психотропных препаратов и психотерапии, направленной на личность.

Все многообразие вариантов психических расстройств при климаксе можно сгруппировать вокруг четырех нозологий:

- 1) невротические расстройства у акцентуированных личностей;
- 2) декомпенсация в динамике расстройств личности;
- 3) декомпенсация отдаленных последствий органического поражения головного мозга;
- 4) манифестация/экзацербация эндогенной психической болезни.

Необходимо отметить, что специфические для климакса вегетативные дисфункции в форме приливов жара и проливных потов, особенно в ночное время суток, наблюдаются во всех указанных случаях с определенными количественными, но не качественными, различиями. Вся остальная симптоматика определяется личностным, органическим, эндогенным уровнем психических расстройств или их коморбидностью (с органическим церебральным в первом, втором, четвертом случаях и с соматической патологией во всех четырех или сочетанием того и другого). Здесь будет уместным указать только на некоторые их особенности, обусловленные инволюцией. Среди клинических проявлений типичными являются: тревожность, сопровождающаяся ажитацией, появление идей ущерба, сверхценных идей ревности, возрастание числа истеро-конверсионных и депрессивных симптомов, половые дисфункции.

Лечение психических расстройств при климаксе требует наряду с назначением соответствующих психотропных средств и психотерапии назначение общеукрепляющих, в т.ч. поливитаминных комплексов, а также в ряде случаев гормонов и симптоматической терапии. Необходимо также проведение оздоровительных мероприятий, включая пребывание на воздухе, физические упражнения, особенно плавание, а также занятие хобби.

При НР у акцентуированных личностей доля психической терапии в общем лечении максимальная из всех четырех групп. При манифестации/экзацербации эндогенной психической болезни основу лечения составляет психофармакотерапия, которую психотерапия должна дополнять. Часто из назначенных антидепрессантов и нейролептиков предпочтение отдается тем из них, которые обладают отчетливым противотревожным действием. В дополнение к ним нередко целесообразно назначать и транквилизаторы, обладающие вегетостабилизирующим действием, а

также препараты с седативным действием растительного происхождения.

При декомпенсации РЛ и последствий органического поражения головного мозга соотношение психической и лекарственной терапии может варьировать в зависимости от клиники: функциональной или органической симптоматики. В то же время лекарственная терапия, как правило, всегда должна быть проведена, но с той или иной интенсивностью. Во всех случаях назначение вегетотропных, вегетостабилизирующих средств приносит той или иной степени выраженности положительный эффект в отношении проявлений симптоматики «приливов».

Заключение

Как явствует из анализа структуры психической патологии среди пациентов психотерапевта, врачу приходится постоянно дифференцировать, к какому кругу расстройств относятся соматоформные соматизированные расстройства (ССР) и соматоформные вегетативные дисфункции (СВД): невротическому, эндогенному, органическому? Многолетний опыт работы в этом направлении привел нас к выводу, что СВД предпочтительно наблюдаются при НР и хорошо поддаются психотерапии. В то же время ССР более свойственны эндогенной и органической патологии, а также аутохтонным депрессивным и особенно сенестопихондрическим фазам у шизоидных личностей. Они обычно *не* наблюдаются при НР и нуждаются, в первую очередь, в биологической терапии. Гендерная представленность этих форм психосоматических расстройств прямо указывает на значительное преобладание здесь числа женщин над мужчинами в такой степени, что позволяет употребить метафоричное определение - *пограничные психические расстройства у женщин являются настоящим царством психосоматики*. Среди 333 больных (255 жен. – 76,58%, 78 муж. – 23,42%) с НР у 69 (20,72% ± 2,22%: 57 жен. – 22,35% ± 2,67%; 12 муж. – 15,38% ± 4,08%) СВД доминировали в клинической картине и являлись основным поводом для обращения к врачам (57 жен. = 82,61% из 61, 12 муж. = 17,39%). Среди этих больных СВД сердечно-сосудистой системы отмечена у 38 (11,41% ± 1,74%): 31 жен. – 12,16% ± 2,05%; 7 муж. – 8,97% ± 3,23%; СВД системы пищеварения – у 18 больных (5,41% ± 1,24%): 15 жен. – 5,88% ± 1,13%; 3 муж. – 3,85% ± 1,42%; СВД системы дыхания – у 9 (2,70% ± 0,73%): 8 жен. – 3,14% ± 0,81%; 1 муж. – 1,28% ± 0,83%; СВД системы мочевого выделения – у 4 (1,20% ± 0,40%): 3 жен. – 1,18% ± 0,82%; 1 муж. – 1,28% ± 0,91%. При всех системах, особенно системы дыхания, заметно яв-

ное преобладание числа женщин, составляющих соответственно 81,58%; 83,33%; 88,88%; 75% от общего количества зарегистрированной патологии.

ССР, доминирующие в клинической картине ипохондрического развития, маскированной (вегетативной) депрессии, в трети случаев аутохтонных фаз в динамике личностных аномалий, органического поражения ЦНС и шизотипического расстройства (вялотекущей малопрогрессирующей шизофрении) и являющиеся основным поводом для обращения к разным специалистам и целителям, отмечены у 166 больных из 668 (24,85% ± 1,67%), в т.ч. у 126 жен. – 27,16% ± 2,06% и у 40 муж. – 19,61% ± 2,78%. Из 166 всего больных 126 жен. составляют 75,90%, а 40 муж. – 24,10%.

В сумме СВД и ССД доминировали в клинической картине у 235 больных (35,18% ± 1,85%) из 668, в т.ч. достоверно чаще у женщин (183 – 39,44% ± 2,26%), чем у мужчин (52 – 25,49% ± 3,05%, $p < 0,01$). Заметим, что женщины среди всех 235 больных составляют 77,87%, а мужчины – 22,13%.

Проведенные исследования показали, что преобладание числа женщин среди больных НР и другими пограничными состояниями на приеме у психотерапевта объясняется их предрасположенностью к психогенно-функциональным расстройствам высшей нервной деятельности, в клинических картинах которых доминируют псевдосоматические, соматизированные, висцеро-вегетативные нарушения. Этому способствует высокая эмоциональная лабильность и ранимость гипоталамических функций у женщин, особенно в генеративные периоды (тем более при их патологии), при климактерии и инволюции, а также большая значимость психотравмирующих переживаний в области семейно-бытовых и сексуально-супружеских отношений. В основе цепи этиопатогенетических причинно-следственных взаимоотношений этих расстройств лежит личностная/эндогенная предрасположенность и ранняя церебрально-органическая отягощенность. Все это во многом объясняет подверженность женщин истерическим и депрессивным расстройствам, обычно протекающим в пышном обрамлении вегетативных дисфункций.

Библиография

1. Абрамченко В.В., *Психосоматическое акушерство*. СПб., 2001, – 320 с.
2. Александровский Ю.А., *Пограничные психические расстройства*. Уч. пособие. Москва: Медицина, 2000, 496 с.

3. Воловик В.М., *Рвота беременных как психосоматическое расстройство*. Исследование личности в клинике и экстремальных условиях: Сб. науч. трудов Ленингр. науч. ин-та им. В.М.Бехтерева. 1969; 62: 38-49.

4. Менделевич В.Д., *Гинекологическая психиатрия (клиника, диагностика, терапия)*. Казань, 1996, 337 с.

5. Молохов А.Н., *Очерки гинекологической психиатрии*. Кишинев, 1962, 137 с.

6. Сахаров Е.А., *Психические расстройства при беременности*. Менделевич В.Д. Гинекологическая психиатрия. Казань, 1996, с. 63-119.

7. Смулевич А.Б., *Невротические расстройства (неврозы)* Руководство по психиатрии. – Москва: Медицина, 1999; 2: 527-557.

8. Смулевич А.Б., *Расстройства личности (психопатии)*. Ibidem, с. 558-606.

9. Телешевская М.Э. *Неврозы и неврозоподобные состояния в позднем возрасте*. Ленинград, 1976, 157 с.

10. Шостакович Б.В., *Клинические варианты расстройств личности (психопатические расстройства)* Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Москва: Медицина, 2000, С. 89-216.

11. (Dubois P.) Дюбуа П., *Психоневрозы и их психическое лечение*. Пер. с франц., СПб., 1912, 382 с.

12. (Forel A.) Форель А., *Гипнотизм или внушение и психотерапия*. Пер. с нем., 1928, 304 с.

13. (Wetterstrand O.) Веттерстранд О. *Гипнотизм и его применение в практической медицине*. Пер. с нем., Москва, 1893, 161 с.

Резюме

В статье описаны основные формы пограничных психических расстройств (ППР) у женщин с обоснованием их патогенеза, особенностей терапии и профилактики. Указана роль наследственных, эндогенных, экзогенных факторов в их диалектическом взаимодействии при возникновении, динамики и терапии. По мнению автора, особое значение имеет ранняя органическая церебральная патология (внутриутробная, родовая, раннего детского возраста), часто лежащая в начале этиопатогенетической цепи причинно-следственной обусловленности дисфункций менструации, патологии беременности, родов, лактации, дисгармонии супружеских отношений. Подобная патология оказывает существенное влияние на формирование характера, эмоционально-вегетативных и поведенческих реакций, а также – на многочисленные особенности психосоматического реагирования. Показана большая эффективность психотерапии ППР у женщин.

Summary

The article describes the main forms of borderline mental disorders (BMD) of women with substantiation of their pathogenesis, therapy and prevention features. The role of hereditary, endogenous and exogenous factors in their dialectical interaction in the course of origin, dynamics and therapy is indicated.

According to the author, the earliest organic cerebral

pathology (prenatal, birth and early childhood pathology) is of particular importance, which often underlies the etiopathogenetic chain of cause-effect conditionality of menstrual dysfunctions, pathology of pregnancy, childbirth, lactation and disharmony of marital relations. Such pathology of early childhood has a significant influence on the character formation, emotionally autonomic and behavioral responses, and many features of psychosomatic reaction. The article covers great efficiency of psychotherapy of women' BMD.

Rezumat

În acest articol este descris formele principale ale tulburărilor psihice limitrofe la femei, ale patogenezei, particularităților terapeutice și profilaxiei lor. Este demonstrat rolul predispoziției genetice, a factorilor endogeni și exogeni și a interrelațiilor în dialectică, în declanșare în evoluție și în tratament. După părerea autorului, un rol important îi revine patologiei cerebrale organice precoce (intrauterină, intranatală, vârsta copilăriei timpurii), care adeseori este începutul lanțului etiopatogenetic de disfuncții menstruale, patologii ale gravidității, nașteri patologice, lactație, relații conjugale dizarmonice. Toate aceste patologii influențează mult la formarea caracterului, reacțiilor emoționale-vegetative comportamentale și diverse reacții psiho-somatice. Autorul prezintă date despre eficiența tratamentului psihoterapeutic a tulburărilor psihice tranzitorii la femei.

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ВОРОВСТВО (КЛЕПТОМАНИЯ) В ТЕОРИИ И РЕАЛЬНОЙ ЖИЗНИ

В.Ф. Простомолотов, докт. мед. наук,
профессор. Кафедра клинической
психологии Института инновационного и
последипломного образования
Одесского национального университета
им. И.И. Мечникова

Согласно исторической традиции, клептомания – это воровство не ради обогащения или какой-либо другой выгоды, на что особо обращают внимание авторы учебников и руководств, ибо похищаются часто вовсе ненужные вещи, которые больной либо выбрасывает, либо возвращает хозяину. Известный психиатр В.А. Гиляровский в своем многократно переизданном руководстве по психиатрии (1954) писал: «Обозначение “мания” нужно понимать как навязчивое влечение [...] При клептомании наблюдается неудержимое влечение присваивать и даже красть предметы

не для пользования ими или вообще извлечения из них какой-либо материальной выгоды, а исключительно для самого процесса воровства; крадут вещи, совершенно не нужные больному или вообще не имеющие никакой цены. Если речь идет о деньгах, то они также не используются самим больным, а раздаются другим или их кладут куда-нибудь, не заботясь об их сохранности. Больные сознают ненормальность своего влечения и тягостятся им».

В МКБ-10 от 1996 г. для вынесения диагноза «патологическое воровство (клептомания)» необходимы два критерия:

А. Два или более случаев воровства без видимых мотивов или выгоды для индивидуума или другого лица.

Б. Индивидуум описывает сильное влечение к воровству с чувством напряженности перед совершением поступка и облегчением после него.

В то же время в некоторых изданиях последнего времени феномен клептомании трактуется несколько по-иному. Академик А.С. Тиганов в первой главе первого тома «Руководства по психиатрии», 1999 дает такое определение: «Клептомания – периодически возникающее неодолимое влечение к приобретению не принадлежащих больному вещей». В этом определении ничего не сказано о корыстных мотивах, зато влечение к приобретению четко квалифицируется как периодически неодолимое и оно проявляется именно у больного, т.е. признается факт болезни (т.е. патологии). Здесь автор избегает понятия «патологическое воровство», своеобразного смешения медицинской дефиниции – патологическое, – а также юридической и бытовой, – воровство – очевидно, предпочитая оставаться исключительно на врачебно психиатрической позиции, при этом все же весьма неопределенной. П.Б. Ганнушкин (1933, с. 224-225) рассматривал клептоманию как «импульсивное влечение, стремящееся превратиться в действие. Зачаточные формы ее отмечаются еще в детском возрасте [...] Удачно сошедшее с рук воровство (В.П. – уже не акт клептомании) ослабляет у клептоманов оставшиеся задержки и усиливает влечение к новым кражам, которые постепенно входят в привычки [...] Что о полной безотчетности здесь и речи быть не может, показывает тот факт, что наказания уменьшают количество клептоманов, тогда как, наоборот, признание последних невменяемыми и освобождение от наказания содействует дальнейшим повторениям прежних проступков». Классик признает, что «есть и такие случаи, где клептомания укореняется очень глубоко и приобретает

определенные патологические формы... В случаях таких совершенно бессмысленных краж ... дело идет не о психопатическом развитии, а о шизофрении, старческом слабоумии, прогрессивном параличе».

Как видим, Ганнушкин в квалификации kleптомании не совсем последователен и рассматривает ее как бы в двух вариантах: 1) как укоренившуюся привычку к элементарному корыстному воровству и 2) как патологическую форму в случае совершенно бессмысленных краж. Первая наблюдается при психопатическом развитии, вторая – при шизофрении и органической деменции. Однако он не уточняет, а это принципиально важно, с какого времени, когда импульсивные корыстные хищения можно считать проявлениями kleптомании, а когда – уголовно наказуемыми деяниями. Впрочем, он же и пишет, что kleптомания в форме сформировавшейся привычки к воровству имеет тенденцию к прекращению, когда следует неминуемое наказание за хищение, и, напротив, сильнее развивается, если признавать похитителей невменяемыми. Это указывает, подчеркивает классик, что «*о полной безотчетности здесь и речи быть не может*», что, однако, по нашему мнению, если четко следовать самому определению kleптомании, ставит подобное воровство уже вне рамок патологического.

То есть Ганнушкин рассматривает первый вариант kleптомании как развитие, имеющее своим истоком неправильное воспитание в детстве, когда у импульсивного, расторможенного ребенка не формируют способность к задержке, подавлению страстного желания обладать желаемой вещью, лакомством и т.п., что приводит к совершению им краж, а затем и повторению их, что неминуемо тренирует у него способность притворяться и умело лгать, скрывая свои дурные поступки. Но следует вполне определенно заметить, что это та же тропинка, которая ведет и в асоциальный, уголовный мир с той лишь разницей, что часть личностей всецело, перманентно, как бы профессионально предаются воровству, становятся врагами общества, то есть называются ворами, а часть совершает воровство от случая к случаю, как бы по-любительски, что проще, удобнее всего совершать в пределах семьи, учебного заведения или работы, а также, надо заметить, и бизнеса. Эти последние, которых зачастую определяют неверно как kleптоманов, остающиеся в благопристойном социуме, ведут себя и выглядят так же, как и окружающие их люди, как правило, ничем не выделяясь среди них, часто бывая даже импозантнее.

Должен признаться, что за сорок лет практической работы в пограничной психиатрии и психотерапии у более сотни пациентов, направленных ко мне на консультацию и лечение с диагнозом kleптомания (под вопросом и без него), я ни разу не подтвердил диагноза направления. Не было ни одного случая воровства без корысти, той или иной. Что касается неодолимости влечения к приобретению не принадлежащих пациентам вещей (и все же – надо это признать – чаще и, как правило, денег), то оно в большинстве случаев было весьма сомнительным или очевидно не таковым.

Привожу типичный в этом смысле клинический случай.

К нам в Центр психотерапии был направлен из одного из западных районов **подросток В. 14 лет**, в сопровождении отца, с диагнозом: «*Последствия черепно-мозговой травмы с эмоционально-двигательной расторможенностью. Kleптомания?*». Отец является начальником районной таможни. Со слов отца, семья хорошо обеспечена, но его сын в последние два года ведет себя все хуже и хуже; похищает деньги у родителей – вначале это были мелкие кражи, а в последний раз похитил 200 евро, угнал и разбил его машину, начал курить. Четыре года тому назад при падении на лед перенес черепно-мозговую травму, но без потери сознания, без убедительных симптомов коммоции. С первого класса успеваемость была хорошей, но в последние два года ухудшилась вслед за ухудшением поведения.

Психическое состояние. Подросток высокого роста, непоседлив, но на замечания реагирует адекватно. В присутствии отца отвечает односложно. В беседе с психотерапевтом с глазу на глаз, когда разговор коснулся его хобби, стал с увлечением рассказывать о футболе, о вело- и мотоспорте. Но родители, с его слов, ограничивают ему время на спортивные занятия. Хотел бы после школы профессионально заниматься спортом. После того, когда в свободной беседе на интересующие подростка темы был установлен психотерапевтический контакт, я задал неудобные для пациента вопросы: «*1) Почему ты начал курить? Ведь это вредит успехам в спорте! 2) Почему ты похищаешь деньги у родителей? Ведь это безнравственно и таким образом можно превратиться в профессионального вора!*». На первый вопрос подросток ответил, что вокруг него все курят: дома родители, в школе и на улице – товарищи, и ему трудно вести себя иначе. Согласился с тем, что курение вредит спортивным достижениям. Вот, если ему помогут здесь бросить курение, это было бы здорово! Ответ на второй вопрос был пространным и сводился к тому, что в классе и на улице среди своих знакомых он из самой богатой семьи. В его компании он часто слышит упреки в том, что буржуй, что у него самый дорогой в школе мобильный телефон, самая дорогая куртка и т.п., что пора поделиться с товарищами. На вопрос психотерапевта, кто у них в компании самый сильный, назвал двух соучеников по школе: один на год, а второй на два старше; ребята, по словам пациента, крутые, за неподчинение либо бьют, либо облагают налогом. Отрицает, что они ему приказывали принести деньги, уверяет, что делал это сам добровольно, так как «*надо совесть иметь – не все же только тебе, надо делиться с друзьями*». Попросил не рассказывать все это отцу. В характере выявляются черты неустойчивого типа, высокая внушаемость, подчиняемость, подражаемость. Быстро и легко во всем соглашается с пси-

хотерапевтом, в т.ч. что позорно воровать вообще, а в своем доме – вдвойне и т.д. и т.п.

При экспериментально-психологическом исследовании: интеллектуально-мнестические функции – средняя норма, обнаруживает повышенную отвлекаемость и истощаемость. Внушаемость высокая: фиксации зрения и прямыми внушениями быстро, в несколько секунд, достигнута каталепсия тела – не смог встать с кресла, поднять рук. Затем тут же твердым голосом я сказал, что помогу ему бросить курение; запах табака и табачного дыма будет столь противным, что вызовет удушье, приступ кашля, тошноту и рвоту; он больше не сможет находиться рядом с курящим. Предложено представить себя в подобной ситуации. Уже этого было достаточно, чтобы проявилась выраженная висцеро вегетативная реакция отвращения. Приглашен был отец подростка. Проведена беседа о вреде курения, особенно для детей и подростков. Отец предупрежден, чтобы в доме не было табачного дыма и запахов табачных изделий, так как у его сына с этого момента зафиксирована сильнейшая «аллергическая реакция» на табачный дым и запах табака. Предложено отцу тут же закурить, вначале в отдалении от подростка, затем подойти ближе. В это время были проведены внушения рикошетом, я как бы комментировал и объяснял отцу: *«Смотрите, какой сейчас будет кашель, какой спазм. И Вам не жалко, когда Ваш ребенок будет вот так мучиться и страдать в Вашей доме?»*. В это время, действительно, у подростка наблюдался приступ мучительного кашля, завершившийся рвотными движениями. Пациент побледнел, вспотел и было заметно, что ему плохо.

Всего было проведено с подростком, уже индивидуально, три подобных сеанса гипносуггестивной ПТ. Зафиксирована выраженная негативная реакция на все, что связано с курением. В перерывах между приступами кашля, рвот и другими отрицательными вегетативными реакциями на дым и запах табака с подростком, когда он более-менее приходил в себя, я обсуждал все выгоды здорового образа жизни, внушая/воспитывая позитивные установки. На второй и третий сеансы ПТ приходилось приглашать из коридора поликлиники кого-то из курящих мужчин. По ходу сеанса и в конце его я как бы невольно комментировал в присутствии подростка свое неприятие курения, так как был вынужден, проводя ПТ, находиться в этой табачной вонючке.

Что касается воровства, то, с одной стороны, после проведенных у нас сеансов духовной ПТ я рекомендовал отцу, чтобы подростка свели к авторитетному в их районе священнику, чтобы тот несколько раз побеседовал с ним, а затем периодически его исповедовал и причащал. С другой стороны, я посоветовал отцу разобраться с отрицательными лидерами среди подростков школы и так психологически повлиять на них, чтобы у них пропало желание вымогать что-либо у его сына и вообще как-то влиять на него. В-третьих, я доходчиво объяснил отцу, что от ребенка в семье, по сути, ничего нельзя скрыть, как ни старайся, поэтому будет лучше, если в некоторые экономические дела он включал бы сына на правах компаньона. В такой роли сын подросток будет заинтересован/надежно соблюдать интересы семьи, а не разворовывать и растрачивать деньги.

Диагноз: Делинквентное поведение у подростка с расстройством личности неустойчивого типа.

Занимаясь расследованием/поиском «своих» воров в различных фирмах (по приглашению их директоров и хозяев), а также при лечении пациентов, пострадавших от воров, а также леча самих

воров, похититель, как я имел возможность многократно убедиться, всегда испытывает влечение, азарт, подобно кошке, охотящейся за пташкой. Нижеприведенные случаи подтверждают эту мысль.

Пациентка обратилась в связи с пережитым, навязчиво всплывающим в воображении. Это была крупная, сильная женщина. Однажды она зашла в коммерческий магазин, кое-что мелкое купила, доставая «зелень» из сумки. Увидев подъезжающую маршрутку, бегом выскочила из магазина и села в нее. Следом за ней вскочил в отъезжающий микроавтобус еще кто-то. Проехав весь город, вышла у своего многоэтажного дома. Прошла свободно по освещенной улице. Как только подошла к своему темному подъезду, у нее попытался вырвать сумку парень, догнавший ее. Он был и ростом, и весом значительно меньше ее. Она оказалась сильнее и стала бить его. Тогда он вцепился зубами в ее руку. От неожиданности и резкой боли она выпустила сумку, с которой вор мгновенно убежал с завидной расторопностью.

При анализе с пациенткой этой истории, мы установили, что «хищник» выследил ее в упомянутом магазине и сопровождал/преследовал до первого удобного для нападения места. Терпя поражение в физическом единоборстве, но алкая заполучить доллары, которые увидел в этой сумке в магазине, он как животное вцепился зубами в ее руку. Отрицать отсутствие влечения к похищению денег в данном случае не приходится, как и его корыстный характер.

Считаю полезным дополнить вышеизложенное еще одним наблюдением, подчеркнуто демонстрирующим не только нравственную дефектность, аморальность вора, так как ограбила беременную (беременность была видна невооруженным глазом) женщина одних с ней лет, но и факт наличия влечения к приобретению денег/ценностей первобытно-неандертальским, первосигнальным способом – воровством/грабежом.

К нам в Центр психотерапии обратилась молодая женщина с беременностью на седьмом месяце с жалобами на появившийся страх перемещения по городу. Была направлена участковым акушером-гинекологом в связи с недавно перенесенной психотравмой для превентивной психотерапии.

Пациентка рассказала следующее. Неделю назад, испытывая потребность в чем-то соленом, остром, она отправилась на центральный рынок. И туда, и обратно 7 остановок ехала на троллейбусе. Сразу подошла к рядам, где продают соленья, купила то, что хотела, и тут же отправилась назад домой. Кошелек, в котором находились деньги – а там была довольно большая сумма, хотя ей хватило бы и в 50 раз меньше (случай типичный для многих доверчивых женщин) –, открывала только однажды, покупая соленья. Вышла на своей остановке и пешком отправилась домой. Ей нужно было пройти еще метров 400-500 по улице, тянувшейся по краю парка, оказавшейся безлюдной в это летнее жаркое послеобеденное время. Посредине этого пути ее нагоняет воровка, неожиданно и резко толкает вбок и вырывает сумку, в которой был кошелек с деньгами (и соленья!) и быстро убегает через парк, маскируясь за обильную кустарниковую растительность.

Пациентка перепугалась за ребенка в животе, о деньгах

сразу и не подумала. Осторожно поднялась, медленно дошла до дома и тут же позвонила в женскую консультацию.

При анализе выясняем, что воровка выискивала объекты для хищений, крутясь в рядах, где люди, расплачиваясь, доставали деньги. Заметив у нашей пациентки большую сумму в кошельке, далее преследовала ее более получаса: с рынка до остановки троллейбуса, в троллейбусе (пациентка сидела, т.к. ей уступили место), 200 м вдоль парка, пока не представился удобный для нее случай безнаказанно напасть и ограбить беременную женщину.

Должен дополнить, что, исследуя на протяжении многих лет феномен kleptomании и психопатологию лиц, похищающих деньги и ценности, мне пришлось столкнуться с достоверными случаями, когда ворами выступали такие неожиданные личности как, например, известная в городе и республике журналистка – мастер репортажей, статей и эссе, женщина-врач элитной больницы, родственница мэра, участковый педиатр и др. довольно имущие люди и представители, как принято говорить, интеллигентных профессий.*

Сотрудники, с их слов, постепенно «вычисляли», кто ворует, и далее при появлении так называемых kleptomанов на работе не оставляли ни на миг без внимания своих сумок, денег и ценностей.

Во всех этих случаях речь о бескорыстном хищении не шла – воровство было корыстным. В то же время являются несомненным два predisposing обстоятельства: 1) расторможенность влечений, в основе которых обычно лежит аномалия личности, часто на церебрально-органической основе; 2) нравственный дефект.

Можно допустить возможность бескорыстного воровства – *kleptomании*, определяемой психиатрами в прошлом, но в единичных случаях и при

* Ссылки некоторых торговых работников, а также психологов и врачей на то, что в элитных супермаркетах нередко случается, что владельцы шестисотых мерседесов и т.п. автомобилей похищают вещи из-за патологической страсти к воровству (kleptomании), а не потому, что им нужна эта вещь, и у них нет денег на ее покупку, мне представляются неубедительными по клиническим и научным соображениям, ибо желаемое выдается за действительное. Источком этой ошибки является предубеждение, – между прочим, уже давно осознанное человечеством –, что состоятельные, богатые люди не могут быть ворами. Увы, повседневная мировая реальность убеждает, что могут и, отнюдь, не реже бедных. Справедливости ради следует заметить, что нередко воруют сотни миллионов (гривен, рублей, долларов) и люди, рвущиеся во власть и наделенные властью. Еще классики литературы, Николай Васильевич Гоголь и Михаил Евграфович Салтыков-Щедрин, описали подобное во всех реальных подробностях.

выраженной психической патологии, мне же за четыре десятка лет работы в области пограничной психиатрии и психотерапии ни разу не пришлось наблюдать больного с подобными клиническими проявлениями. Во всех случаях исследованных мной хищений имела место расторможенность влечений вообще, в том числе к похищению того, что позволяет коротким путем получить/испытать удовольствие от удовлетворения инстинктов и влечений. У всех наблюдаемых и исследованных мной субъектов, воровующих у «своих» или «чужих», я констатировал расстройство личности, часто на органической мозговой почве, в которой основными радикалами являлись: истерический или ювенильный, возбудимый или epileptoидный, аффективно-неустойчивый. Как правило, так называемый «клептоман» прекрасно психологически ориентируется в окружающей обстановке и людях как объектах хищений, просчитывает много вариантов и их нюансов, чему научился с детских лет – все это указывает против неодолимости влечения –, почему «своего» вора в коллективе практически нельзя поймать на месте преступления. Лично мне такие случаи неизвестны. Любопытно, но эти нравственно дефектные личности с расторможенностью в эмоционально-волевой сфере честных и доверчивых людей несравненно интеллектуальнее их принимают за неумных.

Анализируя еще и еще раз все случаи, направленных ко мне на консультацию и лечение детей и подростков с диагнозом «*kleptomания*» под вопросом или без него, бескорыстного хищения я не нашел ни одного. Разве можно назвать бескорыстным поведение ребенка в нижеприводимом случае?

Девочка 12 лет из благополучной семьи с органическим поражением головного мозга, проявляющимся в эмоционально-волевой расторможенности, капризности и некотором интеллектуальном снижении, будучи в общем типичной, несколько как бы выпадала из общей массы наблюдений. Она похищала у родителей деньги, в т.ч. валюту, по 100-200 долларов, на которые покупала много сладостей, которыми как царица наделяла дворовых ребят. Естественно, больше перепало отрицательным лидерам дворовых/уличных компаний, чем эта девочка с выгодой для себя и пользовалась, ибо таким образом приобретала и своеобразный авторитет богачки, и, самое главное, защиту. Факт хищений от родителей она упорно скрывала, так и не призналась, несмотря ни на какие уговоры. Родители установили это, выяснив при тщательном родственном расследовании, что она, во-первых, меняла валюту в ближайшей обменной кассе и, во-вторых, покупала много коробок дорогих конфет в магазине, которыми наделяла дворовых ребят.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что, во-первых, определение «*kleptomании*» как бескорыстного хищения или патологического воровства нуждается в коррекции и,

во-вторых, вынесение этого диагноза оправдано лишь из педагогических соображений только детям с эмоционально-волевой расторможенностью и отставанием в области социального созревания. Однако, справедливости ради, следует признать, что вынесение диагноза о нарушении поведения девиантного или делинквентного типа и здесь будет более точным и в научном, и в практическом, особенно профилактическом, отношении. Именно так определял мелкие и редкие кражи подростков в семьях наряду с другими их нарушениями основатель подростковой психиатрии А.Е. Личко (1983).

Проявляемое выраженное эмоциональное напряжение у субъектов (второй критерий kleptomании, по МКБ -10), похищающих у «своих» (домашних и сослуживцев) деньги, ценности, нужные вещи, а также не «профессиональное»/перманентное, а эпизодическое воровство людьми в общем с не уголовным стилем жизни, испытывающими влечение к похищению – неодолимое или почти неодолимое (объективно неразделимые степени выраженности влечения) –, вызывают соблазн склониться в пользу kleptomании (патологического воровства). Но тогда, в случае расширенного толкования *kleptomании*, она может быть перенесена на множество случаев асоциального поведения подростков и взрослых и размыть границу, отделяющую т.н. «kleptomанов» и воров, что называется, в законе.

Определение kleptomании как патологического воровства при критическом рассмотрении весьма субъективное и неточное. Берусь утверждать, что любое (или за крайне редким исключением почти любое) воровство – патологическое явление в сфере нравственности и поведения субъекта, являющегося в целом аномальной личностью, что подтверждают в подавляющем числе случаев тщательные и принципиальные клинические исследования. Если это так (а это, действительно, так), то все воры – kleptomаны.

В связи с этим представляет интерес анализ понятия «патологическое воровство» одновременно с семантических и нравственно-этических позиций. Поскольку параграфом выше мы определили воровство как патологические проявления в сфере нравственности и поведения человека, с чем, очевидно, согласится любой клиницист, то оно не нуждается в дополнительном определении «патологическое». Более того, это дополнительное определение болезненности воровства, которое само по себе уже болезненное явление, привносит путаницу в терминологию. Действительно, если мыслить математически и философски, то отри-

цание отрицания (минус на минус) превращается/трансформируется в положительное/плюс. Но о каком положительном явлении, о каком плюсе здесь идет речь? Поведение/поступки психически больного/слабоумного человека, на мой взгляд, должны быть квалифицированы более определенно и точно.

Kлептомания – это бескорыстное воровство, совершаемое психически больным/слабоумным человеком, обусловленное импульсивным влечением при слабости/отсутствии волевого контроля.

Что касается терапии аномальных личностей, занимающихся эпизодическим или постоянным воровством, то наш опыт соответствует общемировой тенденции не только наказывать/карать за совершенные преступления, но и проводить с ними глубокую личностно ориентированную познавательную-поведенческую и духовную психотерапию, что иллюстрирует нижеприводимое наблюдение.

У нас проходил лечение высокого роста и астенического телосложения молодой человек с жалобами на приступы сердцебиения, тревогу и страх смерти. На первой консультативной беседе и в последующем он достаточно подробно изложил анамнестические сведения, но в них было мало личного, эмоций и переживаний. В процессе проводимой ему психотерапии сразу наметился положительный сдвиг в состоянии больного, но затем достигнутый эффект застопорился. Изучая пациента, я пришел к мысли, что он что-то скрывает от меня (распространенная ситуация в психотерапевтической практике), не договаривает. На одной из последующих бесед перед пациентом был прямо поставлен вопрос о том, хочет ли он остановиться в лечении на достигнутом – нестабильном, неопределенном состоянии, или достичь коренного, значительного улучшения? Но для того, чтобы достичь излечения, необходимо вскрыть интимные переживания и проблемы личности. Пациенту были разъяснены патологические психофизиологические механизмы загнанных внутрь переживаний и лечебный эффект исповеди в процессе психотерапии; предложено на следующей беседе рассказать о своих душевных проблемах или изложить их письменно в форме жизнеописания; тайна исповеди надежно сохраняется.

Через день пациент рассказал мне такое, что в известной степени встревожило меня («Еще не хватает того, чтобы в случае провала воровской деятельности, их подозрения упали на меня»), подумал я тогда о пациенте и его поделщиках) и заставило сказать в конце его повествования: «Вы мне ничего не говорили, а я ничего не слышал. Вы можете быть абсолютно уверены в сохранении мной тайны. Вся ваша последующая жизнь должна идти в другом направлении – честность, терпение, труд, помощь людям».

Зная, что воры – бесчестные люди, что проявляется не только в кражах, но и в том, что при задержании они быстро раскалываются и доносят друг на друга, естественно, подозревая в этом и всех остальных людей, я встревожился. Пациент, а при случае и его поделщики, не могли знать, что доносчиком я не могу быть ни при каких обстоятельствах, что доносительство для меня с детства являлось одним из самых недопустимых и позорных деяний.

Оказалось, что год назад пациент порвал с воровством, а

до того несколько лет в разрушительные для страны девяностые годы принимал участие в кражах и грабежах. Его астеническая внешность и манеры интеллигентного поведения использовались группой физически сильных и агрессивных парней – его соседей с детства по району проживания – для установления контакта с жильцами квартир, намечаемых по наводке на ограбление. Введенные в заблуждение его предложениями мнимых услуг, но, как видно, более всего его слабой внешностью и голосом, жильцы – как правило, это были женщины – открывали двери. Притаившиеся сзади мощные ребята врываются через открытую стальную дверь в квартиру, и дело было сделано. Все сходило с рук до поры до времени, ни разу не были пойманы, но он всегда испытывал сильное волнение и страх, особенно несколько раз при неудачах. Страшное, незабываемое впечатление произвела на него последняя неудачная акция с оказавшейся не совсем точной наводкой, когда они совершенно неожиданно наткнулись на активное и мощное сопротивление, едва не закончившееся их задержанием. Во-первых, в квартире оказался хозяин со своим шофером и телохранителем и, во-вторых, перед квартирой оказался длинный темный коридор. Когда женщина открыла дверь и они, как обычно, пытались ворваться во внутрь квартиры, то совершенно неожиданно наткнулись на трех высоких и сильных молодых мужчин. Те тут же, без секундного промедления начали наносить по ним мощные удары руками и ногами. Еле вырвались, выронили там, в темном коридоре, пистолет («пушку»), которым им не удалось воспользоваться, отделились синяками. Ударили быстрее зайцев.

Заметно переживая во время своего повествования, пациент, осуждая воровскую жизнь, рассказал об одном самонаблюдении, которое во время курса психотерапии продемонстрировало ему, как разрушают личность воровские занятия. Однажды, когда он стоял на троллейбусной остановке, его внимание привлекла красивая молодая женщина в элегантном кожаном плаще с дорогой сумкой. Разглядывая женщину, он вдруг поймал себя на мысли, что занят противоестественным для нормального молодого мужчины делом – исследует карманы ее плаща и застёжки на сумке. Эта мысль поразила его. Женщина была приятна во всех отношениях: красивое лицо, красивые волосы и ноги, лицо умное и доброжелательное, но при этом чувствовалась строгость порядочной женщины. Именно такие женщины его волновали. «*Что я делаю, - подумал он, - я как последний подонок слеп на красоту, на женщину, на человека, а занят постыдным и позорным делом – изучаю, обнюхиваю как зверь свою жертву*». Пациент испытал отвращение к себе, почувствовал, как кровь ударила ему в лицо. Он резко повернулся и тут же ушел, не дожидаясь троллейбуса, думая о том, как прав психотерапевт, говоря о разрушающем влиянии на психику бесчестных, воровских занятий.

Далее им было рассказано о многом личном. Повествование-исповедь пациента сопровождалось оценками (осуждением, поддержкой) и разъяснениями психотерапевта. Уже после следующих сеансов познавательной-поведенческой и гипноуггестивной психотерапии отмечено все нарастающее улучшение состояния. Пациент овладел приемами саморегуляции, увлекся чтением Библии. Через месяц выписан с выздоровлением. Положительный катамнез 3 года.

Во всех приводимых клинических наблюдениях – из большой группы я привел для иллюстрации наиболее типичные – несомненным является корыстный характер хищений и высокое эмоциональное напряжение, но в то же время их судебно-психиатрическая оценка будет однозначна – вменяемость.

Резюмируя, хочу предостеречь психологов,

социальных работников, врачей, во-первых, от расширенного толкования *клептомании* (патологического воровства) и, во-вторых, случаи эпизодического воровства у «своих» (в семьях, коллективах) квалифицировать с принципиальных научных позиций, что в подавляющем большинстве будет выражено как нарушение поведения того или иного уровня (делинквентное, девиантное) у аномальных личностей.

Библиография

1. Ганнушкин П.Б., *Избранные произведения*. – Москва: Медицина, 1964, 292 с.
2. Гиляровский В.А. *Психиатрия: Руководство для врачей и студентов*. Москва: Медгиз, 1954, 520 с.
3. Личко А.Е., *Психопатии и акцентуации характера у подростков*. – Ленинград: Медицина, 1983, 256 с.
4. МКБ-10: *Классификация психических и поведенческих расстройств*. Женева: ВОЗ, 1996, 208 с.
5. Простомолотов В.Ф., *Пограничная психиатрия: Учебное пособие, 2-е изд. испр. и доп.* Одесса: ВМВ, 2009, 452 с.
6. Тиганов А.С., *Клиническая психопатология*. Руководство по психиатрии, т. 1, с. 27-77.

Резюме

Статья посвящена малоизученному синдрому в психиатрии – *клептомании*, возникновение которого пришлось на начало XIX века, времени, когда менталитет европейских народов в большей степени основывался и соответствовал Библейским заповедям, в частности «*Не кради*». Прошедшие два столетия в результате череды разного рода революций и войн, в т.ч. двух мировых, а также и, особенно, процесса секуляризации общественного мнения существенно изменили в массе населения отношение к частной собственности, ее незыблемости, что в итоге способствовало резкому возрастанию числа хищений. Автор на большом клиническом материале, относящемся к области пограничной психиатрии, доказывает, что: а) второй критерий МКБ-10 («*индивидуум испытывает сильное влечение к воровству [...]*») для вынесения заключения о наличии у пациента синдрома *клептомании* присутствует при любом корыстном (не патологическом ?!) воровстве; б) во всех наблюдаемых клинических случаях (более ста) из области пограничной психиатрии – не было зафиксировано ни одного без той или иной выгоды для пациента, все хищения были корыстными.

В числе выводов следующие: 1) все хищения, особенно повторные, являются проявлением психической патологии, как правило, расстройства личности часто на церебрально-органической основе при сохранении критической оценки совершенного деяния; 2) отношение к вынесению психиатрами заключения о наличии у пограничного пациента синдрома *клептомании* должно быть пересмотрено и заменено на нарушение поведения типа делинквентного или девиантного; 3) *клептомания* – это бескорыстное воровство, совершаемое психически больным/слабоумным человеком, обусловленное импульсивным влечением при слабости/отсутствии волевого контроля.

Rezumat

Articolul este consacrat sindromului puțin cercetat în psihiatrie și anume cleptomania. Această noțiune a apărut la începutul secolului XIX, perioadă în care mentalitatea și morala popoarelor din Europa se baza mai mult pe poruncile biblice, una dintre care era „să nu furi”.

Pe parcursul a două secole în rezultatul mai multor revoluții, a două războaie mondiale și mai ales, în urma procesului de secularizare a opiniei publice, s-a produs o schimbare esențială în atitudinea populației față de proprietatea privată, fiind zdruncinate bazele morale ale acestei atitudini. Toate acestea au dus la creșterea bruscă a numărului de furturi. Autorul în baza unui vast material clinic ce se referă la domeniul psihiatriei limitrofe a demonstrat că: a) al doilea criteriu MKB-10 („individul simte o tentație puternică de a fura...”) în a stabili existența cleptomaniei este prezent în orice act de furt în scopuri meschine (furt nepatologic); b) în toate cele peste 100 de cazuri, analizate de autor, din domeniul psihiatriei limitrofe nu au fost înregistrat nici un caz de furt fără scopuri meschine, de acapărare.

Au fost făcute următoarele concluzii:

1. Toate furturile, mai ales cele repetate, au fost manifestări patologice ale psihicului, de regulă, în baza tulburărilor cerebro-organice, dar cu păstrarea atitudinii critice față de actul de furt comis;

2. Verdictul despre existența sindromului de cleptomanie la pacientul cu manifestări psiho-patologice limitrofe trebuie revizuit și înlocuit cu noțiunea de tulburări de comportament de tip deviant sau delicvent;

3. Cleptomania este un furt dezinteresat efectuat de un om bolnav, dement, un furt săvârșit sub influența unei tentații impulsive în lipsa unui control valitiv.

Summary

This article is dedicated to syndrome that is less researched in psychiatry especial – kleptomania. This theory appeared at the beginning of XIX century, the period that the mentality and morally of people from the Europe was based on biblical order, one of it being “do not steal”.

During of the tow century long in results of many revolutions, of two world wars, and especially following the secularization of public opinion, has being produced an essential changed of people attitude about privet propriety. However all this factors have leads to the theft. The author is refer in the base of wide clinical material in psychiatry demonstrated that: a) the second criteria MKB-10 (“the person feels the temptation to steal”) to establish the existence of kleptomania is present in any acts of theft (unpathological theft). b) over 100 of cases analyzed by author there was no registrated any cases in theft in aim of petty.

There was made the following conclusion:

1. All thefts a specially those repeated was a pathological manifestation of psychiatry, as a rule, in base of disorders cerebro-organics, but with keeping of critical attitude of theft act.

2. The veridict of existence of syndromes of kleptomania to the patients with psycho-pathological manifestation

should to be revised and changed by disorders of behavior of deviant or delicvent type.

3. The kleptomania is a disinterested theft effectuated by an ill patients, dement, is a theft committed under impulsive temptation of lack of volitional control.

PRINCIPII DE RECUPERARE KINETICĂ A PERSOANELOR CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ÎNCEPÂND CU PERIOADA HIPERACUTĂ A MALADIEI

Ion Pârțac, cercetător științific, Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Actualmente accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă una dintre principalele probleme medico-sociale contemporane. AVC-ul se caracterizează printr-o incidență și o prevalență sporite ale patologiei, ce provoacă un grad înalt de letalitate și dizabilitate. În țările dezvoltate, din 100 000 locuitori, aproximativ 150 de persoane fac anual AVC ischemic [5, 7, 12].

Din punct de vedere al mortalității, această patologie se plasează pe locul trei, după bolile cardiovasculare și cancer, în SUA sunt înregistrate circa 160 000 de decese anuale, cu 4.8 milioane de supraviețuitori. În SUA la fiecare 53 de secunde este înregistrat un caz de AVC. Incidența generală a AVC-ului în Europa este estimată la 127 000 cazuri pe an în Germania, 112 000 / an în Italia și 101 000 / an în Marea Britanie, 75% dintre care sunt AVC-uri primare. Din punct de vedere al dizabilității este cea mai frecventă cauză de handicap sever dobândit la adult: cel puțin 30% din supraviețuitorii AVC-ului sunt restabiliți incomplet și alte 20% necesită asistență în activitatea cotidiană, astfel impunând cheltuieli semnificative pentru îmbunătățirea calității vieții [4, 5, 12].

O metodă importantă de soluționare a problemei este perfecționarea structurii și conținutului programelor integrate de recuperare, în special a disfuncțiilor motorii, luându-se în considerație faptul că eficacitatea obținerii unor rezultate prin tratamentul recuperator scade odată cu trecerea timpului după apariția AVC-ului ischemic [2, 15].

Succesul tratamentului în AVC depinde de cinci factori [4]:

1. Detectarea rapidă a semnelor timpurii ale bolii;

2. Tratamentul de urgență și acordarea îngrijirii medicale corespunzătoare;

3. Transportarea pacientului la spital cu anunțarea personalului medical;

4. Efectuarea măsurilor rapide de diagnosticare, urmate de prescrierea tratamentului;

5. Inițierea tratamentului recuperator cât mai repede posibil.

Direcția de cercetare a studiului nostru reprezintă al V-lea factor din această clasificare. În opinia noastră, intervenția timpurie în neurorecuperare reprezintă unul dintre punctele de bază ce condiționează reeducarea activităților funcționale post-AVC, astfel oferind posibilitatea readaptării pacientului în societate în timp minim. Analiza literaturii de specialitate evidențiază caracterul diferit și controversat al opiniilor și strategiilor de implicare kinetoterapeutică, în special în perioada acută a procesului patologic. Unii autori (Onose G., Pădure L., 2008; Bates B., Choi JY., Duncan PW., 2005 ș.a.) sunt adepții intervenției implicate din primele ore ale diagnosticării unui AVC, considerând-o indispensabilă în procesul recuperării, obținerii reușitei terapeutice evidențiind prezența elementului important patogenetic de neurocitoprotecție. În același timp, alții (Marcu V., Dan M., 2007; Belova A., 2003 ș.a.) neagă afirmația anterioară și susțin că activitatea kinetoterapeutică poate fi inițiată doar începând cu a doua – a patra zi de la debut.

Scopul cercetării a fost elaborarea unui program complex de kinetoterapie la pacienții cu AVC ischemic și aprecierea eficacității aplicării lui în procesul de recuperare.

Materiale și metode

Studiul s-a efectuat pe un eșantion de 52 de pacienți internați consecutiv în secția de boli cerebrovasculare (BCV) a Centrului Național Științifico-Practic de Medicină de Urgență (CNȘPMU) în perioada 2010 – 2011.

Cercetarea a inclus persoane cu diagnosticul de AVC ischemic în bazinul arterei cerebri-medii, cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani. Lotul a fost divizat în două grupuri a câte 26 persoane, iar grupurile au fost împărțite în trei subgrupuri conform nivelului stării de gravitate. Subgrupurile au fost create prin intermediul scalei de evaluare NIHSS (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartiția pacienților în subgrupuri după scala NIHSS

Subgrupuri	Punctajul NIHSS	Nr. de pacienți
Subgrupul I	16-24 puncte	20
Subgrupul II	8-16 puncte	16
Subgrupul III	1-8 puncte	16

Pentru selectarea pacienților și omogenizarea grupurilor, au fost elaborate criterii stricte de includere și excludere în cercetare. Tratamentul kinetic s-a aplicat diferențiat, conform unui program standardizat elaborat. Programul de recuperare aplicat pacienților din grupul experimental de studiu a fost divizat în 5 etape și a fost inițiat imediat ce pacientul s-a internat în secție.

Etapa I. Restabilirea funcțiilor vitale

- Tratament postural
- Exerciții de respirație
- Mobilizări pasive
- Mobilizări pasivo-active
- Exerciții autopasive de mobilizare în pat
- Exerciții active
- Tehnici de facilitare neuro-proprioceptivă
- Exerciții după metoda „Margaret Rood”
- Exerciții după metoda „Brunnstrom”
- Exerciții după conceptul „Bobath”
- Menținerea și tonifierea musculară în membrele intacte
- Tratament psihoterapeutic (suport psihologic)

Etapa II. Restabilirea funcției de autoposturare în decubit

- Tratament postural
- Exerciții de respirație
- Mobilizări pasive
- Mobilizări pasivo-active
- Exerciții autopasive de mobilizare în pat
- Exerciții active
- Exerciții pentru însușirea tehnicii de rostogolire
- Tehnici de facilitare neuro-proprioceptivă
- Exerciții după metoda „Margaret Rood”
- Exerciții după metoda „Brunnstrom”
- Exerciții după conceptul „Bobath”
- Menținerea și tonifierea musculară în membrele intacte

Etapa III. Ridicarea la marginea patului

- Tratament postural
- Exerciții de respirație
- Mobilizări pasive
- Mobilizări pasivo-active
- Exerciții autopasive de mobilizare în pat
- Exerciții active
- Exerciții pentru însușirea tehnicii de ridicare la marginea patului
- Exerciții și tehnici pentru recuperarea echilibrului și coordonării
- Exerciții pentru învățarea tehnicii de transfer din pat în fotoliu și invers
- Tehnici de facilitare neuro-proprioceptivă
- Exerciții după metoda „Margaret Rood”
- Exerciții după metoda „Brunnstrom”

- Exerciții după conceptul „Bobath”
- Reînvățarea activității vieții zilnice (alimentarea, îmbrăcarea, îngrijirea corporală)
- Exerciții pregătitoare pentru însușirea tehnicii de transfer din șezând în ortostatism

Etapa IV. Ortostatismul

- Exerciții de respirație
- Mobilizări pasive
- Mobilizări pasivo-active
- Exerciții autopasive de mobilizare în pat
- Exerciții active
- Exerciții pentru educarea-reeducarea tehnicii de transfer din șezând în ortostatism

- Exerciții și tehnici pentru recuperarea echilibrului și coordonării

- Exerciții pregătitoare pentru însușirea mersului
- Tehnici de facilitare neuro-proprioceptivă
- Exerciții după metoda „Margaret Rood”
- Exerciții după metoda „Brunnstrom”
- Exerciții după conceptul „Bobath”
- Bicicleta ergometrică

Etapa V. Mersul

- Exerciții de respirație
- Mobilizări pasive
- Mobilizări pasivo-active
- Exerciții autopasive de mobilizare în pat
- Exerciții active
- Exerciții și tehnici pentru recuperarea echilibrului și coordonării în activitățile utilitare

- Exerciții pentru reeducarea patternului de mers
- Tehnici de facilitare neuro-proprioceptivă
- Exerciții după metoda „Margaret Rood”
- Exerciții după metoda „Brunnstrom”
- Exerciții după conceptul „Bobath”
- Mers și variante de mers în diferite condiții
- Bicicleta ergometrică.

În acest grup programul de recuperare a inclus 3 sesiuni pe zi cu durata de 20 de minute fiecare.

În grupul-martor de pacienți a fost aplicat programul de recuperare clasic începând cu a doua – a patra zi. Pacienții au fost spitalizați timp de 14 zile și au beneficiat de individualizarea structurii și conținutului programului de recuperare funcțională în conformitate cu deficitul motor și starea funcțiilor.

Rezultate

Lotul de pacienți a fost evaluat conform scalelor internaționale de evaluare clinică. Ele au făcut posibilă constatarea și apoi evidențierea evoluției stării neurologice, independenței funcționale și capacității de control al posturii în spațiu. Evaluarea clinică a stării neurologice s-a efectuat prin intermediul scalei NIHSS, ea a fost aplicată începând cu perioada hiperacută a AVC-ului. Pentru evaluarea independenței funcționale a fost utilizată scala Barthel, ea fiind întrebuintată după trecerea pacientului la etapa a II-a. Pentru determinarea

capacității de control al posturii în spațiu a fost aplicată scala PASS, utilizată odată cu trecerea la etapa a III-a.

În urma tratamentelor de recuperare s-a constatat o ameliorare a stării neurologice, independenței funcționale și capacității de control al posturii în spațiu în ambele grupuri, însă în grupul experimental aceste modificări au fost mai pronunțate (tabelul 2).

Rezultatele studiului demonstrează că tratamentul recuperator inițiat timpuriu nu a prezentat schimbări esențiale în subgrupul I experimental comparativ cu I martor, însă în subgrupurile II și III experimentale s-a înregistrat o creștere mai rapidă a indicilor scalelor de evaluare comparativ cu grupul-martor. Aceste date ne demonstrează că tehnicile, conceptele, metodele și timpul de aplicare a lor au contribuit substanțial la micșorarea perioadei de recuperare, precum și la creșterea independenței funcționale a pacienților.

Discuții

Analiza practicii existente privind recuperarea funcțională a persoanelor cu dezabilități motorii după accident vascular cerebral evidențiază o serie de aspecte și particularități clinice, neurofiziologice și psihomotrice ce influențează direct procesul de tratament kinetic al pacienților după AVC. Este evident faptul că tratamentul AVC-ului este condiționat de mai mulți factori. Pe lângă perioada de acordare a primului ajutor medical, acțiunea tratamentului medicamentos, tromboliza, antiplachetarele, tratamentul recuperator inițiat timpuriu are o deosebită importanță în terapia acestei maladii. Putem presupune că îmbunătățirea activității funcționale este asigurată de formarea unor noi conexiuni intercerebrale, fapt ce se datorează în mare măsură și tratamentului recuperator inițiat de vreme, precum și metodelor aplicate.

Concluzii

1. În rezultatul analizei literaturii de specialitate am constatat faptul că eficacitatea obținerii unor rezultate prin tratamentul recuperator scade odată cu trecerea timpului după apariția AVC-ului ischemic, fapt ce a fost demonstrat și prin rezultatele obținute în cadrul studiului nostru, care au scos în evidență necesitatea intervenției timpurii ca fiind factorul intensificator în restabilirea funcțiilor motorii.

2. Aplicarea unui program de kinetoterapie bine structurat la pacienții ce au suferit AVC, începând cu primele ore de la debutul maladiei, a accelerat procesul de ameliorare a funcțiilor vitale și a oferit pacienților posibilitatea de a se poziționa în pat începând cu primele zile.

3. Tehnicile, conceptele și metodele incluse în programul de recuperare trebuie să fie individualizate și grupate cantitativ în conformitate cu deficitul neurologic, disfuncțiile motorii și starea aparatelor cardiovascular și respirator, astfel încât numărul de elemente și exerciții să nu afecteze starea pacientului.

Tabelul 2

Evoluția semnelor clinice la pacienții grupurilor experimental și martor

Teste clinice	Grupul	Etapale evaluării					
		Inițial			Final		
		$x \pm m$	t	P	$x \pm m$	t	P
NIHSS - I	M	19,4 ± 0,18	2,69	<0,05	16,2 ± 0,20	0,26	<0,05
	E	20,1 ± 0,20			14,9 ± 0,18		
NIHSS - II	M	13,25 ± 0,35	0,61	>0,05	9,125 ± 0,35	0,46	>0,05
	E	12,625 ± 0,53			7,125 ± 0,35		
NIHSS - III	M	6,25 ± 0,13	1,53	<0,05	2,875 ± 0,35	1,90	<0,05
	E	5,75 ± 0,26			1,125 ± 0,26		
Barthel - I	M	7,5 ± 0,54	0,71	>0,05	25,5 ± 1,06	0,54	>0,05
	E	8,0 ± 0,54			26,5 ± 1,06		
Barthel - II	M	11,875 ± 1,32	0,33	>0,05	32,5 ± 1,99	1,06	>0,05
	E	11,25 ± 1,32			35,625 ± 1,99		
Barthel - III	M	17,5 ± 1,32	0,77	>0,05	59,373 ± 1,32	3,73	<0,05
	E	16,25 ± 1,32			67,25 ± 1,55		
PASS - I	M	2,9 ± 0,21	1,78	>0,05	16,4 ± 0,32	2,04	<0,05
	E	3,4 ± 0,21			17,3 ± 0,32		
PASS - II	M	5,875 ± 0,39	0,52	>0,05	19,875 ± 0,26	9,13	<0,001
	E	5,375 ± 0,39			24,125 ± 0,39		
PASS - III	M	9,125 ± 0,26	1,19	>0,05	27,125 ± 0,39	10,55	<0,001
	E	8,625 ± 0,35			32,75 ± 0,39		

4. Implicarea timpurie a specialistului-kinetoterapeut în cazul pacienților ce au suferit AVC contribuie substanțial la micșorarea perioadei de recuperare, precum și la creșterea independenței funcționale, ceea ce reprezintă un factor important în procesul de reintegrare socială.

5. Rezultatele obținute în cadrul studiului au demonstrat succesul tentativei noastre de a optimiza conținutul procesului de recuperare kinetică, destinat pacienților cu AVC ischemic, ceea ce rezultă din nivelul superior al indicilor grupului experimental comparativ cu grupul-martor.

Bibliografie

1. Bates B., Choi J.Y., Duncan P.W. et al., *Veterans Affairs/Department of Defense clinical practice guideline for the management of adult stroke rehabilitation care: executive summary*. Stroke, 2005; 36:2049-2056.
 2. Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Collier J., Donnan G., *A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT): Phase II Safety and Feasibility*. Stroke, 2008; 39:390-396.
 3. Bohannon R.W., Walsh S., *Nature, reliability and predictive value of muscle performance measures inpatients with hemiparesis following stroke*. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1992; 72: 721-725.

4. Groppa St., Zota E., Manea D., *Risk factors and their correlation in Stroke patient*. VIth National Stroke Conference. Bucharest, Romania, October 2-3, 2003.

5. Groppa St., Zota E., Manea D., *Profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic*. Chișinău, 2006, p. 5-11, 37-39.

6. Lee R.G., van Donkelaar P., *Mechanisms underlying functional recovery following stroke*. Can. J. Neurol. Sci., 1995; 257-263.

7. Indredavik B., Bakke R.P.T., Slordahl S.A., Rokseth R., Haheim L.L., *Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important?* Stroke, 1999; 30: 917-923.

8. Marcu V., Dan M., *Kinetoterapie*. Ed. Universității din Oradea, 2007, p 104-124.

9. Mărgărit M., Mărgărit F., *Principii kinetoterapeutice în bolile neurologice*. Ed. Universității din Oradea, 1997, p. 73-107.

10. Ochiană G., *Kinetoterapia în afecțiuni respiratorii*. Ed. Pim, Iași, 2008.

11. Onose G., Pădure L., *Compendiu de neuroreabilitare la adulți, copii și vârstnici*. Ed. Universitară Carol Davila, București, 2008, p. 219-231.

12. Petrusciene D., Krisciunas A., *Influence of factors on independence of patients after stroke in early*

rehabilitation stage. Medicina (Kaunas), 2005; 41 (8): 655-660.

13. Robănescu N., Marcu V., Mertoiu M., Robănescu L., Stanciu M. M., *Reeducarea neuro-motorie*. Ed. Medicală, p. 224-246, 255-258.

14. Sbenge T., *Kinetologie profilactică, terapeutică și de recuperare*. București: Ed. Medicală, 1987; p. 553-572.

15. Zhang D., Zhu S., Cui G., Liu S., Li Y., *Difference between early and late rehabilitative intervention in ameliorating the motor function and activities of daily living in patients with cerebral infarction*. Chin. J. Clin. Rehabil., 2005; 9:149-151.

16. Zoltan P., *Kinetoterapie în neuropediatrie*. Ed. Universității din Oradea, 2004, p. 190-204.

17. Белова А., *Нейрореабилитация* (руководство для врачей), Москва, с. 129-395.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele tratamentului recuperator inițiat din primele 12 ore de la debutul AVC-ului. Studiul a fost efectuat pe un lot de 52 de pacienți, divizat în două grupuri a câte 26 de persoane, iar grupurile au fost împărțite în trei subgrupuri ce denotă nivelul stării de gravitate. Tratamentul recuperator în grupul experimental a inclus gimnastică respiratorie, posturări, întinderi, mobilizări pasive, ortezare și totodată au fost selectate elemente din facilitarea neuro-proprioceptivă și alte abordări realizate de către Bobath, Brunnstrom și Rood. În grupul-martor de pacienți a fost aplicat programul de recuperare clasic începând cu a doua – a patra zi. Rezultatele studiului scot în evidență faptul că tratamentul recuperator inițiat timpuriu nu a prezentat schimbări esențiale în subgrupul I experimental comparativ cu I martor, însă în subgrupurile II și III experimentale s-a înregistrat o creștere mai rapidă a indicilor scalelor de evaluare comparativ cu grupul-martor.

Summary

This study presents the results of rehabilitation treatment initiated within 12 hours from the stroke debut. The study was effecuated on a group of 52 patients, that was divided into two groups of 26 persons , but groups were divided into three subgroups which shows the state of gravity. Rehab for the experimental group included respiratory gymnastics, positioning, stretching, passive mobilization, orthotic and therewith were selected elements of proprioceptive neuromuscular facilitation and other approaches made by Bobath, Brunnstrom, and Rood. In the group of witness – pacients was put into practice classic recovery program beginning with the second, the fourth day. The findings reveal that recovery treatment initiated precocious didn't show significant changes in the first experimental subgroup compared with the first witness group, but in second and third experimental subgroups was registered a faster growth of assessment scales index compared with witness group.

Резюме

В работе представлены результаты реабилитационного лечения начатого в течение 12 часов после инсульта. Исследование проводилось в группе из 52 пациентов, разделенной на две группы по 26 человек, а группы были разделены на три подгруппы, по состоянию тяжести. Реабилитация экспериментальной группы включила дыхательную гимнастику, позиционирование, растяжения, пассивную мобилизацию, ортопедические, а также элементы проприоцептивного нейромышечного содействия и другие подходы, по Bobath, Brunnstrom и Rood. В контрольной группе больных программа была классическая – восстановления со 2 – 4, дня. Лечение на ранних стадиях восстановления показало незначительные изменения в подгруппах I экспериментальные в сравнении с I контроля, но в экспериментальных подгруппах II и III был зарегистрирован более быстрый рост индекса оценки по сравнению с контрольной группой.

CHIRURGIE

**CHIRURGIA MINIINVAZIVĂ – METODĂ
DE ELECȚIE ÎN TRATAMENTULUI
TUMORILOR GLANDELOR
SUPRARENALĂ**

*Vladimir Hotineanu*¹, dr. hab. în med., prof. univ., *Adrian Hotineanu*¹, dr. hab. în med., conf. univ., *Mariana Bujac*², dr. în med., *Ion Cucu*³, medic-chirurg,

*Dumitru Talpă*³, medic-anesteziolog,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, ²LCȘ „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”

³IMSP SCR nr. 1

Actualitatea temei

În anul 1992, Gagner și colab. au realizat pentru prima dată cu succes adrenalectomia pe cale laparoscopică [2, 6]. De atunci și până în prezent, numeroase studii au demonstrat fără echivoc avantajele acestui tip de abord, comparativ cu metoda clasică [1, 5]: traumatismul parietal mult diminuat, durere postoperatorie redusă, tradusă prin consumul scăzut de analgezice, scăderea duratei de spitalizare și recuperarea mai rapidă după operație, cu reintegrare socioprofesională timpurie [4, 5, 9]. Toate acestea au reprezentat argumente solide, care au impus suprarenalectomia laparoscopică drept procedeu de elecție pentru rezecția majorității tumorilor de suprarenală. Stabilirea indicațiilor pentru suprarenalectomie laparoscopică a înregistrat o modificare permanentă în timp, odată cu acumularea experienței, contraindicațiile relative inițiale devenind indicații posibile. În prezent se consideră că peste 60% din afecțiunile suprarenalelor cu sancțiune chirurgicală pot fi rezolvate pe cale laparoscopică [1].

Indicațiile pentru suprarenalectomia laparoscopică sunt similare cu cele pentru intervenția clasică, cu câteva excepții. În stadiul actual, se consideră că abordarea feocromocitoamelor extraadrenale se realizează mai bine prin tehnica deschisă, deși există autori care au efectuat cu succes intervenția pe cale laparoscopică [3, 8, 9]. Contraindicațiile absolute ale abordului laparoscopic sunt malignitatea certă a tumorilor și invazia de vecinătate la nivelul structurilor adiacente [3, 7, 8].

Material și metode

În decursul anilor 1996-2012, în Clinica de Chi-

rurgie nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu” au fost operați 116 bolnavi cu formațiuni de volum suprarenale. Prin abord deschis au fost operați 82 (70,68%) de pacienți – lotul I, iar laparoscopic – 34 (29,31%) bolnavi – lotul II.

În ambele grupuri au fost incluși pacienți cu diverse formațiuni de volum suprarenale (FVS): feocromocitom – 16, aldosterom – 21, corticosterom – 15, androsterom – 10 și tumori hormonal-inactive – 44.

Statistic grupurile au fost similare conform vârstei, sexului, localizării și parametrilor preoperatorii clinici și hormonal. Media vârstei a constituit 36 (27-65) de ani în primul lot și 41 (31-63) de ani în lotul al doilea. Localizarea tumorii pe stânga s-a constatat în 33 de cazuri în primul grup și 4 cazuri în grupul al doilea; pe dreapta – în 49 cazuri în primul grup și 30 cazuri în grupul doi (*tabelul 1*).

Tabelul 1

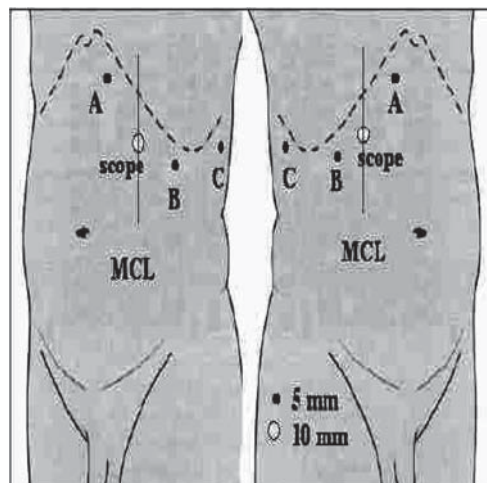
Caracteristica loturilor de studiu

Indicii comparați	Lot I (n=82)	Lot II (n=34)
Sex (femei/bărbați)	63/19	29/5
Vârsta	36(27-65)	41(31-58)
Localizarea (drpt./st.)	49/33	30/4
feocromocitom	10(12,2%)	6(17,6%)
aldosterom	17(20,7%)	3(8,8%)
corticosterom	11(13,8%)	4(11,4%)
androsterom	7(8,5%)	3(8,8%)
THN	32(39,0%)	12(35,3%)

Pacienții ambelor loturi au primit tratament preoperatoriu complex, până la atingerea indicilor de operabilitate (conform indicilor ECG, valorilor TA, valorilor hormonal). În ambele loturi s-a aplicat anestezia generală.

Adrenalectomiile deschise s-au efectuat prin laparotomie mediană (pentru FVS situate pe dreapta) sau lumbotomie stângă (pentru FVS situate pe stânga). Identificarea venei suprarenale a fost mai dificilă în cazurile date și a fost posibilă doar după mobilizarea parțială a glandei.

Pentru intervenția laparoscopică pacienții au fost amplasați în decubit lateral pe masa de operație, cu flexia piciorului contralateral. Au fost aplicate 4 troacare atât pe stânga, cât și pe dreapta. Troacarul de 12 mm a fost introdus cu 4-5 cm lateral de linia pararectală și cu 3-5 cm inferior de rebordul costal. Carboxipерitoneumul a fost stabilit până la presiunea de 8-9 mm(Hg). Pentru celelalte porturi s-au folosit troacare de 5 mm (*vezi desenul*).



Poziția pacientului și troacarelor în adrenalectomia laparoscopică. A și B – troacarele chirurgului (5 mm); C – troacar pentru asistent; MCL – linia medioclaviculară.

În adrenalectomia dreaptă, ca reper a fost zona limitată între vena cavă inferioară, marginea medială a rinichiului drept și suprafața inferioară a ficatului. Tumoarea a fost mobilizată doar după identificarea, clamparea și secționarea venei adenale centrale. Accesul laparoscopic stâng este mult mai dificil decât cel drept. S-a mobilizat unghiul lienal al colonului, secționându-se ligamentul și peritoneul parietal pe marginea laterală a colonului descendent. Într-un caz vizualizarea glandei a fost posibilă doar după mobilizarea cozii pancreasului. Disecția s-a efectuat cu Harmonic scalpel („Ethicon”, SUA). Preparatul a fost amplasat în Endo-Catch („Auto-Suture”, SUA) și extras prin incizia primară, care la necesitate se lărgește.

În ambele loturi s-au comparat următorii indici operatorii: hemodinamica, durata intervenției chirurgicale, pierderile sangvine, complicațiile intraoperatorii. În perioada postoperatorie s-au comparat următorii parametri: necesitatea analgezicelor, durata spitalizării postoperatorii, prezența complicațiilor.

Rezultate și discuții

Toate tumorile au fost înlăturate cu succes. Laparotomia la fel e legată de un șir de complicații, cum ar fi infectarea plăgii operatorii, riscul dezvoltării peritonitei, lezarea altor organe intraabdominale [2, 3, 7].

Conversia la intervenție deschisă nu a fost. Durata medie a intervenției laparoscopice a fost de 105 ± 15 min., a adrenalectomiei deschise – 125 ± 10 min. În primul lot s-au constatat mai puține crize hipertensive decât în lotul al doilea ($p=0,008$). Nu s-a înregistrat o diferență esențială a valorilor tensiunii sistolice și celei diastolice între loturi, dar s-a observat o tendință spre micșorare a dozelor preparatelor vasoactive în timpul intervențiilor laparoscopice ($p=0,06$). Nece-

sitatea preparatelor opioide la bolnavii adrenalectomizați pe cale deschisă a fost de 1-3 zile, pe când la bolnavii din lotul I – maximum o zi. Durata spitalizării postoperatorii în lotul I a fost 3 (3-4) zile, în lotul II – 7 (5-10) zile (tabelul 2).

Tabelul 2

Indicii intra- și postoperatorii la bolnavii adrenalectomizați

Indicii comparați	Lotul I (n=82)	Lotul II (n=34)
Durata intervenției, min. (M±m)	105 ± 15	125 ± 10
Pierderi sangvine, ml (M±m)	80 ± 10	320 ± 50
Crize hipertensive	0	1
Complicații postoperatorii	0	2
Durata administrării opioidelor, zile (0,5-1)	0,5	2 (1-3)
Durata ileusului postoperatoriu, h (M±m)	$19 \pm 2,5$	$25 \pm 1,2$
Durata spitalizării, zile	3 (3-4)	7 (5-10)

Analizând prioritățile și neajunsurile unei sau altei metode, trebuie de menționat că majoritatea inciziilor lombare sunt însoțite de traumatizarea masivului muscular din zona lombară, de accesul operatoriu redus din cauza elasticității reduse a pereților plăgii, traumatizarea intraoperatorie în timpul ectomiei sau rezecției glandei adenale.

În așa mod, analizând experiența acumulată a diagnosticului și tratamentului acestei categorii de pacienți, putem spune că, în pofida evoluției metodelor clinico-instrumentale, farmacoterapeutice și tehnologice, problema diagnosticării și curăției tumorilor suprarenale rămâne actuală. O importanță deosebit de mare o au studiile științifice interclinice, efectuate în baza criteriilor contemporane ale medicinei. Paradigma chirurgiei moderne, influențată de introducerea masivă și comercializarea excesivă a tehnicilor performante, ar trebui să lase chirurgului dreptul de a alege metoda optimă și individuală pentru fiecare pacient în parte [3, 9].

Concluzii

Analizând durata intervenției, complicațiile intra- și postoperatorii, recuperarea postoperatorie, estimarea costului economic, chirurgia laparoscopică a adenalelor demonstrează rezultate net superioare față de cea deschisă. Este foarte importantă obținerea rezultatelor comparative, ce ar da posibilitatea standardizării algoritmului de conduită și tratament al bolnavilor cu tumori ale glandelor suprarenale.

Bibliografie

1. Aiba A., Hirayama A., Iri H. et al., *Adrenocorticotropic hormone - independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing syndrome*. Amer. J. Clin. Pathol., 1999; 96: 334-340.
2. Duca S., *Suprarenalectomia laparoscopică*. Chirurgia laparoscopică S. Duca (sub red.), Editura "Paralela 45", 2001, 389-401.
3. Dragomirescu C., Litescu M., Copaescu C., *Chirurgia miniinvaziva videoendoscopică a sistemului endocrin*. Actualități în chirurgie C. Dragomirescu, I. Popescu (sub red.), București: Ed. Celsius, 1998, p. 110-118.
4. Hotineanu V., Hotineanu A., Bujac M., *Adrenalectomia laparoscopică versus adrenalectomia deschisă*. Arta Medica. Chișinău, 2010; 3(42): 81-83.
5. Hotineanu V., Cazacov V., Bujac M., *Chirurgie. Curs selectiv*. Chișinău, 2008. Capitolul III. "Bolile chirurgicale ale suprarenalelor", p. 80-92.
6. Fernandez-Cruz L., Saenz A., *Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in Minimally invasive endocrine surgery*. Gagner M., Inabnet W.B. (sub red.), Editura "Lippincott Williams & Wilkins", 2002, p. 235-243.
7. Rubino F., Bellantone R. – *Laparoscopic adrenal-sparing surgery in Minimally invasive endocrine surgery*. In: Gagner M, Inabnet WB (sub red.), Editura Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 217-227.
8. Калинин А.П., Тишенина Р.С., Богатырев О.П., Молчанов Г.С., Лукьянчиков В.С., Гарагезова А.Р., *Клинико-биохимические тесты в изучении отдаленных результатов хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы*. Москва: МОНИКИ, 2000; 32: 16-19.
9. Майстренко Н.А., Вавилов А.Г., Довганюк В.С., Ромашенко П.Н. *Современные аспекты хирургии надпочечников*. Хирургия, 2000; 5: 21-26.

Rezumat

Lucrarea dată prezintă un studiu al tratamentului chirurgical a 115 pacienți cu formațiuni de volum suprarenale, tratați în Clinica de Chirurgie nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor 1996-2012. Prin abord deschis (lumbotomie sau laparotomie) au fost operați 82 (70,68%) de bolnavi, iar 34 (29,31%) au fost operați laparoscopic. S-a remarcat că adrenalectomia laparoscopică este însoțită de mai puține complicații intra- și postoperatorii, comparativ cu adrenalectomia deschisă.

Summary

This report presents a study of a surgical treatment of 115 patients with adrenal tumors treated in Clinic of Surgery 2 of State Medical University "N. Testemitanu", during the period of 1996-2012 years. By open adrenalectomy (lumbotomy or laparotomy) were treated 82 (70,68%) patients, and 34 (29,31%) of them were operated laparoscopically. Was remarced, that in laparoscopic adrenalectomy where less operatorly or postoperatorly complications, then in open adrenalectomy.

Резюме

В данной работе представлены результаты хирургического лечения 115 больных с новообразованиями надпочечников, прооперированных в клинике хирургии nr. 2 ГУМФ «Николае Тестемитану» за период с 1996 по 2012 г. Открытым доступом (люмботомия или лапаротомия) были оперированы 82 (70,68%) больных, лапароскопически – 34 (29,31%) больных. Было выявлено, что при лапароскопических адrenaлэктомиях встречаются меньше осложнений, чем при открытых операциях.

ACUTE GENERALISED PERITONITIS IN CHILDREN. THERAPEUTHICALLY OPTIONS

Eva Gudumac, Professor, Academician,
Natalia Cojușneanu, doctoral study,
Jana Bernic, Ph.D.M., Professor, The State
Medical and Pharmaceutical University
„Nicolae Testemitanu”

Actuality

Acute generalized peritonitis is the most common cause of lethality in abdominal surgery in children. The clinical trials determined that the most common cause of peritonitis is acute complicated appendicitis. In the case of perforated or gangrenous appendicitis, the morphopathologically changes are typically not only for acute appendicitis, but for local peritonitis, diffuse or generalized. In this case, the diagnosis should be enlarged in this manner to be complete [1, 2, 4, 5].

A massive inoculation of bacteria in abdominal cavity is present in the case of perforation or gangrene of appendix (through the wall of appendix). The inflammation of appendix is due to an association of bacteria, especially anaerobic. This fact determines major disturbances, clinical signs and severe prognosis in acute appendicitis, in comparison with acute perforation of stomach, duodenum, etc. [4, 8, 9, 11, 13].

The acute appendicitis presents the clinical signs of peritonitis, at least after 24-48 hours of illness which are dependent of appendix position, type of defense reaction of peritoneum, omentum and of growing host organism [7, 12, 13].

In some cases, there are very untypical clinical features, because of anomalies of gastrointestinal tract, and abnormal position of caecum and appendix. Sometimes, an abscess may be formed, behind of perforation of appendix at which, omentum is adhered [5, 11]. In all the cases of positive diagnosis, an emergency surgical treatment is indicated.

Because of the diversity of types and forms of acute generalized appendicitis, and the particularities depending of the type of appendicitis, an individual adapted treatment should be considered [6, 10, 13].

Materials and methods

A total number of 320 patients admitted and treated for in The National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery "Academician Natalia Gheorghiu" in the period of 5 years (2006-2011) for acute appendicular generalized peritonitis have been examined.

The age of the patients was of 6 months – 18 years. There were determined during preoperative period clinical features, laboratory data such hemoleucograma, urinary sediment, liver enzymes, data of hidro-electrolitical, metabolic and acid-basic disturbances, creatinine, urea, glicemia, testes of coagulation, abdominal echografy, abdominal radiography.

Results

The clinical features were different depending of the age of the patient, the surface of affected peritoneum, the type of causal agent, the time from the onset of the disease, the associated pathologies.

The main clinical symptoms were determined by reflex signs (abdominal pain, tenderness, specific position of the patient) and toxically signs (fever, abdominal distension, intestinal paresis, general endotoxiosis).

Differential diagnosis have been made with pleuropneumonia, intestinal obstruction, internal bleeding, enterocolitis, intussusception, acute diverticulitis, infectious of digestive system, torsion of annexes, gastric perforation).

It was established that 46 % of the patients were admitted in very severe state, in severe state were admitted 35 % of the patients and 19 % in moderate severe state. From all the patients, in 58 % of the cases, associated diseases were present.

In laboratorial findings, anemia was revealed in 18 % of patients, leucopenia- in 8 % and disturbances of basis and acid balance – in 92 % of the cases.

We determined ceruloplasmine in patients' serum to appreciate the severity of disease and to monitor evolution and prognosis during the treatment. It was decreased at all 6 clinical periods (admitting, during surgical intervention, the first day after surgery, the 5-th day after surgery, the 10 day and at delivery from hospital) in comparison with control group. Also, a level of reactive C protein had been appreciated, which was increased from admition in the clinic and during all clinical steps, in specially in patients of 3-10 years old ($p < 0,001$). The persistent high concentrations of PCR, haptoglobine revealed a persistent inflammatory

process and tisular injuries and may be used as marker of sepsis and endotoxemia in peritonitis.

The level of C3 and C4 were increase in all clinical periods in patients with acute diffuse appendicular peritonitis, especially in the most small patients and on 2-th day after surgery ($p < 0,005$).

The means of fibronectine, an important opsonically protein was decreased 3-5 fold the level in control group. It may be explained by participation of fibronectine, as an opsonically protein in fagocitosys of bacteria and their lyses. It seem that bacterial toxins and products of catabolism decrease the production of this protein in hepatocytes and endothelial cells during septical complications.

Hence, the decreased level of antioxidant enzymes, plasmatic fibronectine, hypovolemia were depending the severity of endotoxemia and had been considered as marker of sepsis and criteria of initiating of antiendotoxinally treatment.

The bacteriologically findings of peritoneal exudates, revealed associated bacterial contamination (30% cases) *E. coli*+ *Enterococcus*, *E.coli*+*S. aureus*), in 38% cases – *E.coli*, in 41,2% – infectious with bacteroides.

In 44 patients with acute generalized peritonitis of appendicular genesis, the results of bacteriological examination were negative, but it was mentioned persistent leucopenia, eozinofilia and early association of CID and resistance at antibioticotherapy that presented indirect signs of infectious caused by anaerobic agents and additional treatment of association of Tienam+Amicacin or Fortum+Metronidazol+Gentamicin.

It was elaborated a medico-surgical management and anesthesically assistance of acute diffuse peritonitis of appendicular genesis in children, having in consideration pathways of evolution of peritonitis. The objectives of this management were the following:

- To determine the severity of inflammatory response;
- To determine aggressiveness of antibacterial treatment;
- The prophylaxis of such complications as multiple organ dysfunctions which should permit to ameliorate general state of the patient with acute peritonitis, to decrease the risk of intraoperator and postoperator complications and to obtain good surgical results.

The surgical management of patient with acute peritonitis was depending of the age of the patient, associated complications, biochemical disturbances, co morbidities.

The surgical intervention was performed after

2-4 hours of preoperative desintoxication therapy, constituted of the following steps:

- naso-gastral and intestinal decompression to decrease abdominal distension and to facilitate pulmonary ventilation;
- antipyretic therapy;
- correction of hidro-electrolitically, acido-basic and metabolic disturbances;
- the maintenance of function of vital organs (heart, kidney, lungs, liver);
- desintoxication, etc.

The most efficient antibiotics, mean by causing production of cytokines and eliberation of entotoxine in blood, there are carbapenemes and aminoglicozides. In the first line antibioticotherapy there were used such association as: Fortum, Zinacef+Gentamicin, and for treatment of anaerobic infection – Metronidazol.

In the case of negative bacteriologically results, antibacterial therapy had been continued and adaptated to clinical evolution of peritonitis.

The criteria of effectiveness of antibacterial treatment were:

- decreasing of fever (more than 2 days);
- reducing of signs of systemic inflammatory syndrome (tahipnoe, tahicardia, leucocytosis);
- improving of function of affected organs.

The utilization of eubiotics (Linex, Subtil, Biform, Lacidofil), reduces negative effects of antibioticotherapy on intestinal microflora.

The principles of treatment and recovering of affected organs are based on improving of oxygen and nutrients transport to tissues and organ specific treatment to improve renal, hepatic function and include:

- Perfusion therapy (reestablishing of volume of plasma, normalization of cardiac debit, increasing of vascular peripheral resistance);
- Prevention of bacterial translocation;
- Blocking of production of mediators of inflammation;
- Improving of pulmonary ventilation;
- Therapy of desintoxication, including plasmaferesis (2-4 sessions).

The effectiveness of plasmaferesis had been appreciated by means of fibronectine, necrotic substances, immune circulation substances.

Retrospective analysis of obtained results, permit to have a conclusion that application of elaborated algorithm of diagnosis and complex medico-surgical treatment of acute generalized peritonitis of appendicular genesis in children had made possible an early stabilization of general state of the patient, obtaining in short time of a positive therapeutically effect, decreasing of lethality.

Conclusion

1. Acute generalized peritonitis of appendicular genesis in children remains to be a common complication of acute appendicitis in children. In some cases, at onset of disease, clinical signs seem with another pathologies, making a late diagnosis.

2. The anatomic and physiologically particularities of child organism, atypically clinical signs on onset of disease gathered with insufficiency of adaptive compensatory mechanisms because of tissue and immune immaturity, are the most important factors of late addressability and diagnosis (70,5%), determining a high frequency of sepsis complications (49,6 %), as sepsis (21%), sever sepsis (18%), septic shock (9%).

3. The severity of endotoxiosis (II-III degrees), was directly related to the age of the patient, the biohumoral state of organism, duration of the disease, aggressiveness of bacterial factor, the effectiveness of antibacterial factor. Biochemical, metabolic and homeostasis disturbances were factors of risk in complicated evolution of acute peritonitis in children.

4. On the basis of special clinic and para clinically investigations, it had been established that the main role in evolution of sepsis and systemic inflammatory response and syndrome of multiple organ dysfunction had bacterial factor- endotoxine, the trigger of cytokines production which activated humoral and cellular systems, causing multiple cells lesions and extending systemic inflammatory response.

5. The proposed algorithm of differential diagnosis lead to an early diagnosis of acute appendicitis, prognosis of associated complications, and adaptation of a adequate medico-surgical and anesthesia management with selecting new criteria of appreciating of efficacy of the treatment and postoperative functionality.

6. The acute diffuse peritonitis of appendicular genesis represents an absolute indication for emergency surgical treatment, independent of the patient's age, type of complication, clinical evaluative phase, biological particularities of organism.

7. The surgical techniques had been adapted to topography of appendix, systemic inflammatory response, associated local and systemic complications and directed on solving the most possible number of therapeutically aims.

8. The including of plasmaferesis in the complex program of the medico-surgical treatment of peritonitis in patients with acute generalized peritonitis, permitted to reduce the number of levels of circulating toxic products of metabolism, cytokines, mediators of inflammation (elastases, tromboxanes), deblocking of detoxification systems, intensification of adaptive

processes and prevention of installation of multiple organ injuries improving wound healing.

The revealed postoperative results confirm the efficacy of diagnostic techniques and medico-surgical attitude which demonstrated good results in all 100 % of the cases.

References

1. Lebrech D., *Hemodynamic effects of endotoxin and platelet activating factor in cirrhotic rats*. Gastroenterology, 1992; 103:282-288.
2. Van Deventer S.J.H., Ten Cate J.W., Tytgat G.N.J., *Intestinal endotoxemia: clinical significance*. Gastroenterology, 1988; 94: 825-831.
3. Ni R.Y., *Hepatogastrointestinal dysfunction*. Ni R.Y., Advanced doctor training course for infectious diseases. Wuhan: Wuhan University Press, 1996:33-34.
4. Kaufhold A., Behrendt W., Krauss T., Van Saene H., *Selective decontamination of the digestive tract and methicillin-resistant staphylococcus aureus*. Lancet, 1992; 339:1411-1412.
5. Blaise M., Pateron D., Trinchet J.C., Levacher S., Beaugrand M., Pourriat J.L., *Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage*. Hepatology, 1994; 20:34-38.
6. Deitch E.A., Maejima K., Berg R., *Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI tract microflora in burned rats*. J Trauma, 1985; 25:385-392.
7. *Multiple-organ failure: generalized autodestructive inflammation?* Arch. Surg., 1985; 120:1109-1115.
8. Marshall J.C., Sweeney D., *Microbial infection and the septic response in critical illness*. Arch. Surg., 1990; 125:17-23.
9. Bone R.G., *Sepsis. SIRS and MODS: the new definition*. Proceedings of Sepsis/SIRS. Washington, DC, February 21-22, 1995.
10. Bohnen J.M.A., Solomkin J.S., Dellinger E.P., et al. *Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection: Surgical Infection Society policy statement*. Arch. Surg., 1992; 127:83-89.
11. Wittmann D.H., *Symposium of intra-abdominal infections: introduction*. World J. Surg., 1990; 14:145-230.
12. Wittmann D.H., Walker A.P., Condon R.E., *Peritonitis, intra-abdominal infection, and intra-abdominal abscess*. Schwartz S.I., Shires G.T., Spencer F.C., eds. Principles of Surgery. 6th ed. New York: McGraw Hill: 1993:1449-1484.
13. Rotstein O.D., Meakins J.L., *Diagnostic and therapeutic challenges of intra-abdominal infections*. World J. Surg., 1990; 14:159-166.

Rezumat

Articolul prezintă o analiză a rezultatelor obținute în tratamentul peritonitei apendiculare acute generalizate, utilizând tehnici de diagnostic special selectate și tratament medico-chirurgical.

Analizând literatura de specialitate și reieșind din studiile personale, se poate concluziona că tratamentul chirurgical individualizat este doar o etapă în procesul terapeutic și este necesar de a reechilibra o multitudine de tulburări biochimice, metabolice, acido-bazice, considerate ca fiind și potențiali factori de risc în instalarea complicațiilor septico-purulente, abcese, ocluzii intestinale la copil.

Summary

The present article presents an analysis of the results in treatment of appendicular acute generalized peritonitis, using special selected diagnostic methods and medico-surgical treatment.

It can be considered, analyzing literature of specialty, that the individualized treatment is only one step in therapeutically arsenal and it is necessary to reequilibrate a multitude of biochemical, metabolic, acido-basic disturbances considering being potential factor of risk in installation of septico-purulent complications.

Резюме

Статья представляет анализ результатов лечения острого разлитого перитонита у детей аппендикулярного генеза с применением специальных методов диагностики и лечения.

Анализируя литературные данные и собственные наблюдения на 320 детей, оперированных в нашей клинике, можно сделать вывод, что хирургическое лечение – это только один этап в лечении разлитого перитонита у детей. Кроме этого, необходимо устранить биохимические, метаболические и кислотно-щелочные нарушения, которые являются факторами риска в развитии таких гнойно-септических осложнений, как абсцессы брюшной полости, кишечная непроходимость, сепсис и синдром полиорганной недостаточности.

CONGENITAL LOBAR EMPHYSEMA IN CHILDREN

Eva Gudumac, Academician SAM, PhD in medicine, univ. professor, Professor emerita,
Alina Danila, doctoral candidate, NSPCPS
„Academician Natalia Gheorghiu”

Introduction

Congenital localized emphysema (lobar emphysema, obstructive emphysema, hypertrophic emphysema, polialveolar lobe) represents a congenital terminal (distal) bronchopulmonary malformation and is defined as a progressive diffuse, abnormal and uniform hyperinflation of the pulmonary alveoli, of one or two lobes, usually of the upper one, with the subsequent formation of one or more bubbles under pressure, without a wall of their own, with the

compression of the unaffected pulmonary structures, of the mediastinum, which develop the syndrome of severe respiratory distress [21, 16, 8, 9, 2, 6, 11].

History

Congenital lobar emphysema was described for the first time in 1897 by Whithead, it being a discovery at necropsy [7], and the first researches of clinical anatomy belong to Peeles and Philp (1932), R. Gross and E. Lewis (1945), L. Leahz and W. Butsch (1949) [24]. E. Lewis and W. Potts (1951) have performed successful surgical interventions in congenital lobar emphysema [24, 6, 41, 42]. In 1951, R. Robertson and E. Jazmes have thoroughly described the clinical picture of this pathology, defined as „*lobar emphysema*” [22].

Congenital lobar emphysema has an incidence of 1:20,000-30,000 living newborns [6, 24, 17] and with a proportion of boys/girls of 2-3/1 [18, 20, 9, 11, 21, 16, 17]. It represents ~14% of congenital bronchopulmonary malformations [20, 21] and 1.4-2.2% of all the congenital malformations in children [6, 18, 23].

Scientific literature reports that: the upper left lobe is affected in 42% of the cases, the medium left lobe – in 28-35%, the right upper lobe – in 18-20% and the lower left lobe – in 1% [24, 2, 23, 21, 18, 6, 20, 16, 9, 14, 10].

This malformation is associated with anomalies of other organs and systems in ~11-40% – persistent arterial duct, interventricular septal defect, diaphragmatic hernia and renal malformations etc. [1, 7, 6, 21, 20].

Embriologically, this bronchopulmonary anomaly is treated as:

- bronchial collapse secondary to a hypoplasia of bronchial cartilage, dysplastic bronchopulmonary tissue [6, 1, 8, 3, 20, 21, 9, 24].
- focal obstruction in ~24% of the cases [17] of the bronchus by a membranous fold [1, 6, 20, 9, 24].
- neuromuscular dysplasia in ~10% of the cases [10] of the polialveolar lobe by an overextension of alveoli [2, 8, 9, 24].
- as extrinsic causes were also described in ~2% of the cases [16], the compression of the bronchus by a mediastinal adenopathy, a vascular anomaly (newborn) or a large blood vessel anomaly of the azygos vein in elder children or adults [2, 15, 5, 6, 1, 4, 20, 9, 24].

In the same time, in ~50% of the cases, it is hard to determine the cause of the congenital lobar emphysema [9].

The valve mechanism, which is the main pathogenetic mechanism in the development of CLE is installed as a result of the intrinsic or extrinsic causes mentioned above [7, 6, 1, 8, 3, 16, 9].

According to the researches made by Ю. Исаков (1978), there are 3 types of structural malformations of the bronchopulmonary system that lead to the development of congenital lobar emphysema [22]:

1. Smooth muscle aplasia of the terminal and respiratory bronchioli, which contributes to emphysematous modifications of the pulmonary parenchyma with the thinning of the interalveolar septi and to the underdevelopment of the vascular system.

2. Absence of some intermediate structural elements of the bronchi.

3. Agnesy of the lobar respiratory terminations – absence of intralobar bronchi, terminal and alveolar respiratory bronchioli, called micropolicystic lung or bronchiolar emphysema.

Types 1 and 2 of the bronchopulmonary structural malformations are considered as genuine congenital emphysema, while type 3 is considered as false congenital emphysema [22].

N. Myers (1969) indicates 3 clinical forms of local congenital emphysema: [20, 21, 23, 24, 13]

Type 1 – in newborns and suckers with an acute symptomatology.

Type 2 – in small children with an obvious symptomatology.

Type 3 – in elder children, asymptomatic.

Other clinical studies (Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераськин В.И.) describe the clinical picture as [22]:

- With compensatory evolution.
- With undercompensatory evolution.
- With decompensatory evolution.

In ~10-20% of the cases the symptomatology is present during the first hours/days of life, in ~50% of the cases the diagnosis is established during the first month of life, in ~20% – until the age of 1 year old [21, 20, 9, 16], types 2 and 3 are occasionally established beginning with the age of 3 years [20, 21]. According to literary sources, the latest cases of CLE were diagnosed at the age of 15 and 19 years old [20, 11].

The authors report that the 3-11 years later results of ~90% of the newborns who benefitted from immediate lobectomy in the newborn period proved a compensatory growth of the remaining pulmonary tissue with an excellent prognosis for the life of these children [20]. Macroscopically, the affected lobe is extended, smooth, pale-pink coloured. The hyperinflated lobe doesn't regain its normal dimensions at the sectioning of the lobar bronchus or at its compression.

In ~50% of the cases the histopathological results

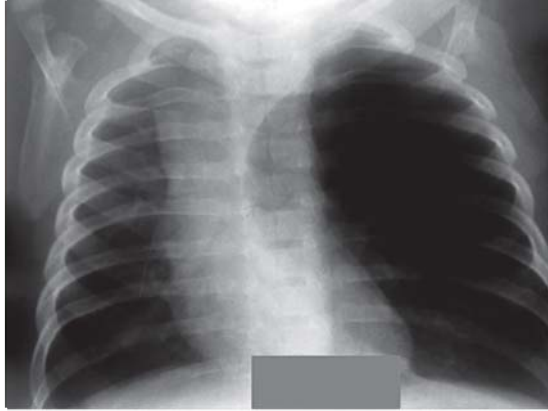


Fig. 1. *Child V*. Thoracic radiography. Hypertransparence of the left upper lobe, dislocation of the contralateral mediastinum and the compression of the left lower lobe, assymetry of the thorax and enlarged left intercostal spaces.

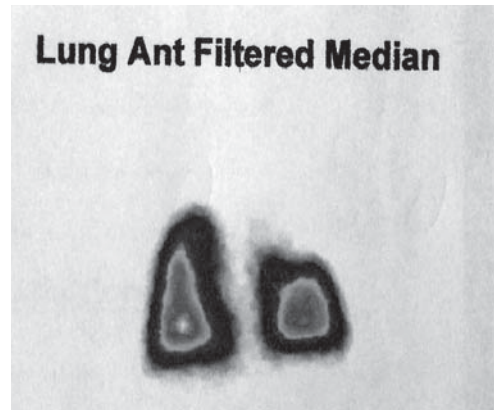


Fig. 2. *Child V*. Pulmonary scintigraphy. On the left, the image of the left lung is incompletely viewed because of the severe perfusion disorder in the upper and medium area of the left lung.

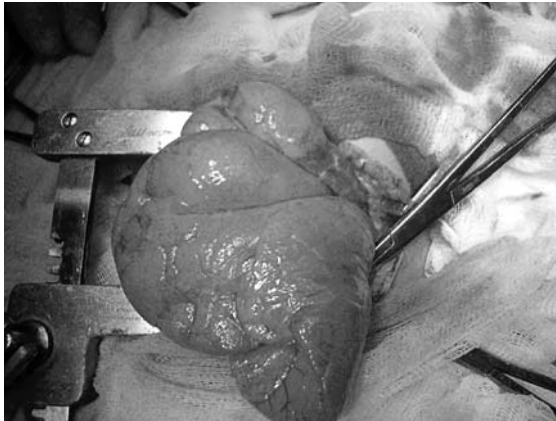


Fig. 3. *Child V*. Intraoperative view. Lateral-posterior toracotomy on the left. Enlarged, emphysematous, crepitant, anaemic pulmonary lobe, with the presence of underpleural bubbles.

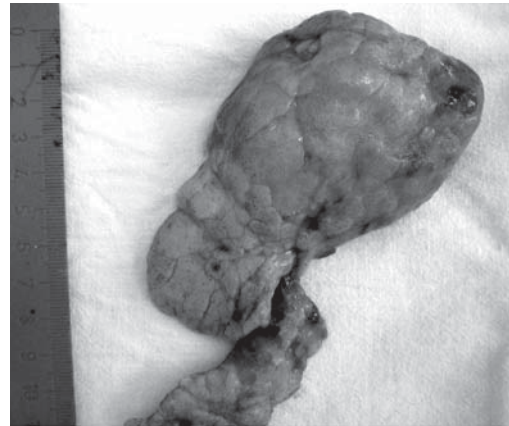


Fig. 4. *Child V*. Macroscopic examination. Emphysematous upper lobe and limbus.

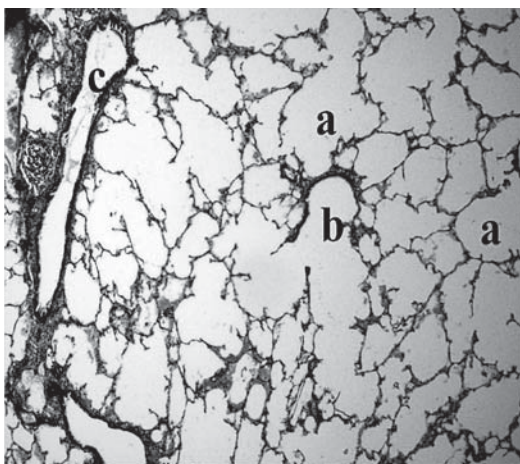


Fig. 5. *Child V*. Panacinary emphysema. A) emphysematous alveolar area. B) Dilated bronchiolo-alveolar segments. c) Ectasiated medium bronchi. Van Geison coloration x 25.

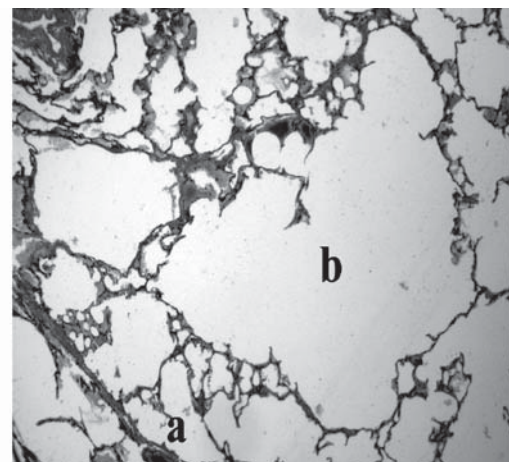


Fig. 6. *Child V*. Emphysematous microscopic view with the formation of recent bubbles: a) panacinary emphysema; b) Recent emphysematous bubbles. Van Geison coloration x 25.

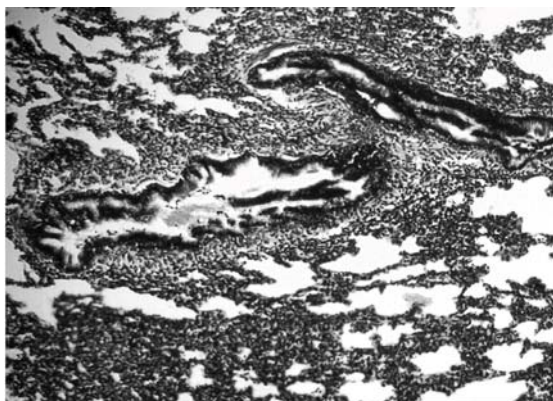


Fig. 7. Atelectasias, focal dystelectasias with segmentary bronchiectasias.

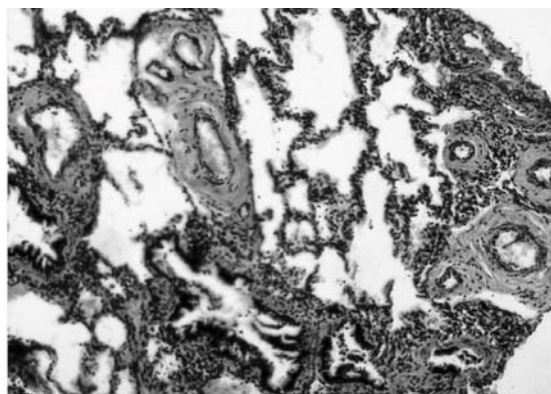


Fig. 8. Blood vessels with sclero-hypertrophical-stenosing modifications. Hematoxilin-eosin coloration x 25

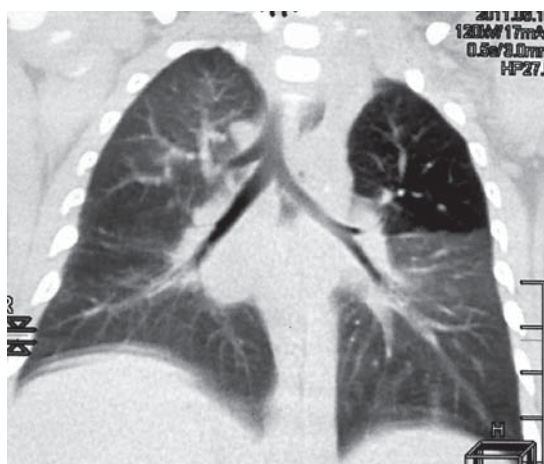


Fig. 9. *Child A*. Computer tomography. Hyperpneumatization of the upper lobe on the left, data of congenital stenosis of the upper bronchus on the left. In the same time, a tracheal bronchus is viewed on the right.

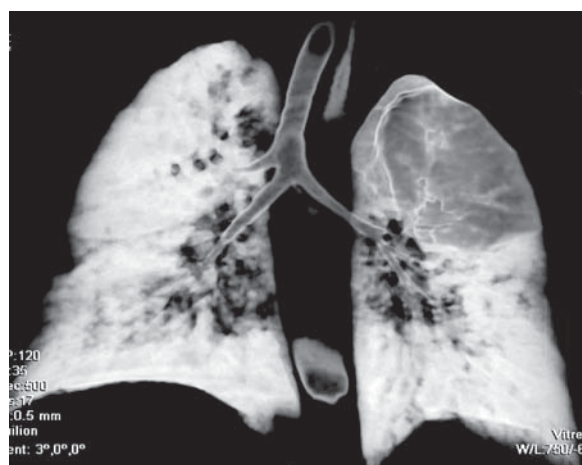


Fig. 10. *Child A*. Computer tomography in reconstruction 3D, in bronchography regimen. Hyperpneumatization of the upper lobe on the left. In the same time, a tracheal bronchus is viewed on the right.

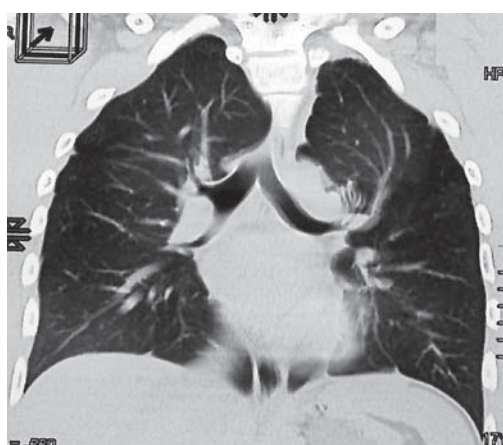


Fig. 11. *Child M*. was submitted to toracotomy, upper left lobectomy at 1 month of age. Computer tomography 17 years later. Pulmonary pattern doesn't attest any pathological changes in the lung.

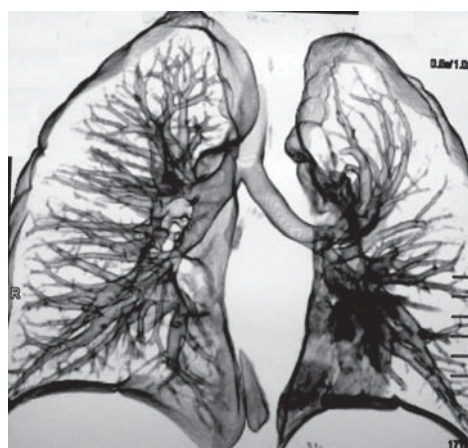


Fig. 12. *Child M*. was submitted to toracotomy, upper left lobectomy at 1 month of age. Computer tomography in 3D regimen, virtual bronchography, 17 years later.

prove the congenital affectation of the bronchial cartilage by hypoplasia or the total absence of the cartilage, while the alveoli have a normal-like structure, but are extended [21, 20, 9].

The aim of the study was to assess the morbidity of congenital lobar emphysema, to define the role of the drug and surgical therapy in the management of the respective malformation.

Materials and methods

The present work will analyze retrospectively the patients with congenital lobar emphysema, who were submitted to lobectomy or bilobectomy in the National Scientific Practical Center of Pediatric Surgery „Academician Natalia Gheorghiu”, IMSP ICŞDOSMC, during 2007-2011.

Data were collected from patients' observation forms, dischargement forms, histopathological results of the patient with congenital lobar emphysema, all this information being included in a study, which enclosed the ante-, intra- and postnatal history, the clinical, biochemical, imagistic modifications (fig. 1, 9-12): radiography, ultrasonography, scintigraphy (fig. 2); when needed, computer tomography with/without angiographic regimen was used, the general state of the patient, the histomorphological examination of the materials taken during the surgery (fig. 5-8). Differential diagnosis was made with diaphragmatic hernia, pneumothorax, atresia of the esophagus, compensatory emphysema etc.

The patients diagnosed with congenital lobar emphysema were submitted to a surgical intervention, six newborns were immediately operated at the 2nd-10th day of life, 3 children – at the 21st-28th day of life and 2 children until the age of 2.5-3 months. Lobectomy was performed in 9 children, bilobectomy – in 2 children.

The children benefitted from anesthesiological assistance and of orotracheal anesthesia. No difficulties or complications during the surgery had taken place.

The immediate evolution after the surgery was simple. The duration of postoperative hospitalization was of 8-9 days. Possible complications were searched for. It is necessary to remark that no complications, be they immediate or late, had taken place at the patients submitted to the study. Thus, the analysis of the late results of the patients showed satisfactory results regarding life and work capacity. Fig. 11-12 represent computer tomography in angiographic regimen of a patient examined 17 years later after the surgery.

Results and debates

The importance given to the congenital lobar emphysema results from its acute complications – progressive respiratory failure with wheezing, cyanosis, crying, agitation etc. According to the results

of the study, the complexity of the morphogenesis, severity and the polymorphism of the lesions attested within the broncho-pulmonary system are determined by the dysplastic, hypoplastic processes and by the immaturity of the bronchopulmonary structural components, being present from the beginning as a result of embriogenetic disorders. The functional or organic disorders of the bronchopulmonary structures determine the disturbance of the air dynamics in the lung, caused by the degree of dislocation of the mediastinum organs, the disturbances of the bronchial permeability, the compression of the unaffected lobe by the emphysematous lobe and, not in the last, of the concurrent malformations. The 11 cases presented above mark the particularities of the preoperative diagnosis in the congenital lobar emphysema, emphasizing the specific nature of its clinical picture and of its examination results. The presented cases have imposed immediate surgical interventions.

Conclusions

1. Congenital lobar emphysema imposes complex problems of surgical interventions because of its difficulties of differential diagnosis and clinical manifestations.

2. The clinical picture of the congenital lobar emphysema depends of its clinical evolution stages, of the degree of respiratory disorders, the complications associated and of the patient's biological background.

3. Histopathologically, CLE presents a malformative structure because of the existence of dysplastic, hypoplastic and sclerodeformative tissue.

4. The study upon the histopathological modifications in the congenital lobar emphysema gives new possibilities of establishing the evolution of the disease, the associated complications, its prognosis and its consequences.

References

1. Acitores E., Lalinde M., Lamela M.T., *Enfisema lobar congenito Causa de dificultad respiratoria en un neonato*. Rev. Pediatr. Aten. Primaria, 2007; 9:41-46.
2. Alejandra Ollano, Eugenia Altamirano, Ricardo Drut., *Enfisema lobular congenito: reporte de un caso*. Patologia, 2008; 46(4):348-350.
3. Alvarez V., *Patologia toracica giurgica en la infancia*. Bol. Pediatr., 2001; 41:131-136.
4. Ayed A.K., Owayed A., *Pulmonary resection in infants for congenital pulmonary malformation*. Chest, 2003; 124:98-101.
5. Canneto B., Carretta A., Puglisi A., et col. *Congenital lobar emphysema in adults*. Minerva Chir., 2000; 55:353-356.
6. Cruz Anleu, Marin Santana, Islas Salas et col., *Enfisema lobar congenito. Es el tratamiento conservador una alternativa?* Bol. Pediatr., 2009; 49:118-121.

7. Grupo de trabajo para el estudio de la enfermedad asmatica en el niño. *Síndrome de obstrucción bronquial en la infancia. Obstrucción bronquial recurrente*. An. Esp. Pediatr., 2002; 56:15-21.

8. Guidici R., Leao L., Moura L. et col., *Poli-alveolose: Patogenese do enfisema lobar congenito*. Rev. Ass. Med. Brasil., 1998; 44:99-105.

9. Gustavo R. P. Ch, Ines Azevedo, Jorge Correia Pinto et al., *Congenital lobar emphysema of the newborn. Report of four clinical cases*. Revista portuguesa de pneumologia. 2010; 5: 849-856.

10. Jawaid Saghir, Shahida Tasneem, MCPS, Naeem Khan, *Congenital Lobar Emphysema. Case report*. Anaesth, Pain & Intensive Care, 12 (1):16-18.

11. Karnak I., Senocak M.E., Ciftci A.O. *Congenital lobar emphysema: diagnostic and therapeutic considerations*. J. Pediatr. Surg., 1999; 34:1347-1351.

12. Mir Sadagat, Javaid A. Malik, Raiesia Karim, *Congenital lobar emphysema in an adult*. Lung India, 28, (1): 67-69.

13. Myers N.A. *Congenital lobar emphysema*. Aust. N.Z.J.Surg., 1969; 32-35.

14. Popescu M., Valeria Dehelean, Delia Mihailov, *Congenital lobar emphysema Radiologis and imagistic (CT) diagnostic*. Jurnalul pediatriei, 51-52: 47-49.

15. Porto A.S., Magalhaes S.E.M., Coppini M.M., *Enfisema lobar congenito diagnosticado em paciente adulta*. J. Pneumologia, 2000; 26:266-268.

16. Roberto Mijanos Vazquez, Salvador Coronado Acuirre, *Congenital lobar emphysema in right upper and middle lobes in a 2-month-old female patient. Clinical case*. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 2011: 279-284.

17. Steven Rothenberg, *Congenital lung malformations, update and treatment*. Rev. Med. Clin. Condes., 2009: 734-738.

18. Visrutaratna P., Euathrongchit J., Kattipattanopong V., *Clinics in diagnostic imaging*. Singapore Med. J., 2003; 44:325-329.

19. Бисенков Л.Н. и соав., *Торакальная хирургия*, Гиппократ, 2004: 625-694.

20. Волков И.К., *Эмфизема легких у детей*. Педиатрия, 2008; 3: 37-42.

21. Зайцева С. В., Александрина Н. В., Празникова Т.В., *Случай поздней диагностики врожденной лобарной эмфиземы у ребенка 15 лет*. Педиатрия, 2010; 89 (4).

22. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераськин В.И., *Руководство по торакальной хирургии у детей*. Москва, 1978.

23. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Рачков В.У. и др., *Торакоскопические операции при эмфиземе легких у детей*. Детская хирургия, 2007; 47-450.

24. Рокицкий М.Р., Гребнев П. Н., Осипов А.Ю., *Врожденная лобарная эмфизема*. Детская хирургия, 2000; 1: 41-43.

Rezumat

Articolul conține o trecere în revistă a datelor literaturii referitor la problema emfizemului lobar congenital la copil. Au fost relatate mecanismele patogenetice, metodele de diagnostic și de tratament. În publicație sunt elucidate

particularitățile evoluției clinice în emfizemul lobar congenital la 11 copii care au beneficiat de intervenție chirurgicală în CNȘPCP "Academician Natalia Gheorghiu" în perioada 2007-2011.

Summary

The authors present a review of literature data about congenital lobar emphysema in children. The pathogenesis, methods of diagnosis and treatment are described. The particularities of congenital lobar emphysema in 11 patients treated and operated in The National Scientifico-Practical Center of Pediatric Surgery "Acad. Natalia Gheorghiu" during the period 2007-2011 are described in this article.

Резюме

В данной работе авторы представили краткий экскурс по данным литературы, касающихся проблемы врожденной лобарной эмфиземы у детей. Были описаны механизмы патогенеза, диагностические методы и лечение. В статье представлены особенности течения врожденной лобарной эмфиземы у 11 детей, которые были оперированы в Национальном Центре Детской Хирургии «Академик Наталья Георгиу» за период 2007-2011 г.

EVALUAREA GRAVITĂȚII LEZIUNILOR ȘI PROGNOSTICUL ÎN TRAUMATISMUL COMPLICAT CU HEMORAGIE RETROPERITONEALĂ

Irina Paladii, cercet. șt.,
Gheorghe Ghidirim, academician, prof. univ.,
Vladimir Kusturov, dr. hab. în med., conf.
cercet., **Aliona Vizitiu**, cercetător șt.,
Elina Șor, asistent univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Leziunile traumatice sunt cauza principală de deces al persoanelor între 5 și 44 de ani [2, 3]. Traumatismul actualmente se caracterizează prin creșterea numărului de leziuni multiple și asociate, prin gravitatea lor. Letalitatea în traumatismul asociat deține 85%, fără tendință spre scădere [1, 4]. La 11-70% din traumatizați lezarea organelor interne se asociază cu hematom retroperitoneal [3-5]. Cel mai frecvent, hemoragiile retroperitoneale masive (2-3 litri) se determină în traumatismul sever. În traumatism asociat lezările multiple ale scheletului, organelor interne, hemoragiile intra- și retroperitoneale sunt cauzele dezvoltării șocului, dereglărilor funcțiilor organelor vitale, acutizărilor maladiilor concomitente și dezvoltării

tării complicațiilor în perioada posttraumatică. Toți factorii enumerați ai leziunilor traumatice agravează prognosticul, precum și rezultatele de tratament și recuperare completă a pacienților. Numărul leziunilor traumatice, gravitatea lor pot fi cifrate și evaluate prin scorul GCS (Glasgow), AIS, ISS; indicele de șoc Algovver (SIA) etc., care deja în perioada acută a bolii traumatice, pot prezice rezultatul exodului traumei.

Scopul studiului a fost aprecierea gravității leziunilor și prognosticul în traumatismul complicat cu hemoragii retroperitoneale.

Material și metode

Au fost analizați 195 de pacienți cu traumatism complicat cu hemoragie retroperitoneală, tratați în Clinica Chirurgie nr. 1 „N. Anestiadi”. Pacienții au fost divizați în două loturi, statistic relativ omogene.

Lotul I de studiu – 152 de pacienți cu traumatism pelvio-abdominal, complicat cu hemoragie retroperitoneală, în majoritatea cazurilor cauzat de fracturile oaselor pelviene. Bărbați – 104 (68,42%), femei – 48 (31,57%). Vârsta medie – 38,81±16,03 ani. Fracturile oaselor bazinului: tip A – 58 (38,15%), tip B – 40 (26,31%), tip C – 54 (35,52%) pacienți.

Lotul II, de control – 43 de pacienți cu traumatism abdominal asociat, complicat cu hemoragie retroperitoneală cauzată de leziuni ale țesuturilor retroperitoneale. Bărbați – 36 (83,72%), femei – 7 (16,27%). Vârsta medie – 41,37±16,74 ani. Cauzele traumatismului sunt poli etiologice: accidente rutiere – 109 (55,89%), catatraumă – 59 (30,25%), strivire – 11 (5,64%), lovituri directe – 8 (4,1%), alte cauze – 8 (4,1%).

Algoritmul de conduită medico-chirurgicală a depins de stabilitatea hemodinamică. Pentru a evalua gravitatea traumatismului, a fost folosită valoarea medie a grilei: GCS (Glasgow), AIS, ISS; indicele de șoc Algovver (SIA), datele expertizei medico-legale, cu metode complexe morfopatologice.

Cauzele decesului au fost: șoc ireversibil (28), insuficiența poliorganică (29), insuficiență cardiovasculară (8), complicații septice (3), traumatism crano-cerebral grav (3), CID (1) cazuri. Mortalitatea a constituit 36,92% (72).

Rezultate și discuții

După investigațiile complexe, în lotul de studiu s-au depistat leziuni traumatice multiple ale scheletului și ale organelor interne (*tabelul 1*):

Traumatismul închis a fost constatat în 95,4% cazuri, deschis – în 4,6% cazuri. Coma cerebrală: Glasgow < 9 p. a fost constatată la 33 de pacienți. Numărul organelor intraabdominale lezate: 1 organ – 57 cazuri, 2 – 39, 3 – 34, 4 – 13, 5 – 25, 6 organe – 1 caz. Rolul decisiv în prognosticul nefavorabil la traumatizați îl au nu numai lezările organelor, ci și cantitatea sângelui revărsat. Pierderea sangvină este una dintre principalele cauze de deces al pacienților cu leziuni traumatice, care provoacă anemie severă, dereglări de hemodinamică, șoc, CID (*tabelul 2*).

Fracturi ale bazinului au fost constatate la 152 (77,94%) de pacienți. Acestea sunt traumatisme grave, care înrăutățesc prognosticul accidentaților. Unul dintre factorii care determină gravitatea traumei asociate este tipul de fractură pelviană. În *tabelul 3* sunt prezentate datele despre pacienții decedați în func-

Tabelul 1

Datele privind lezările scheletului și ale organelor interne

Lezările craniului, schelet., org. toracice	Total: 195	
	n	%
Tr. crano-cerebrală	133	68,2
închisă	119	61,02
deschisă	14	7,17
comoție	73	37,43
contuzie	52	26,66
Trauma toracelui	147	75,38
Fractura coastelor	92	47,17
Lezarea plămânului	2	1,02
HT, HPT	64	32,82
Lezarea diafragmei	12	6,15
Tr. col. vertebrale	6	3,07
Fr. oasel. bazinului	152	77,94
Fr. extremităților	76	38,97

Lezarea organelor abdominale	Total: 195	
	n	%
Trauma abdominală	191	97,94
Lezarea aortei	3	1,53
Lezarea ficatului	39	20
Lezarea splinei	49	25,12
Lezarea pancreasului	6	3,07
Lezarea duodenului	5	2,56
Lezarea rinichilor	26	13,33
Lezarea intestin. subțire	20	10,25
Lezarea intestin. gros	21	10,76
Lezarea mezoului	50	25,64
Lezarea venei porte	4	2,05
Lezarea vezicii urinare	28	14,35
Lezarea uretrei	10	5,12

Tabelul 2

Starea generală a pacienților la spitalizare

Aprecierea după Scara Glasgow			Datele indexului Algover și pierderea posibilă de sânge				Gradul de șoc		
Punctaj	Total		Algover	Volumul hemor.	Total		Șoc (grad)	Total	
	abs.	%			abs.	%		abs.	%
13-15	92	47,18	≤ 0,8	≤ 500 ml	67	34,35	I	15	10,13
9-12	69	35,38	0,9-1,2	1000 ml	47	24,1	II	37	25
6-8	18	9,23	1,3-1,4	1500 ml	14	7,17	III	34	22,97
4-5	16	8,2	>1,5	>2000 ml	67	34,35	IV	62	41,89
Total	195	100	Total		195	100	Total	148	100

ție de tipul fracturii pelviene. Mortalitatea în grupul accidentaților cu fracturi ale oaselor pelviene tip A a constituit 27,58% (16); în subgrupul A₂ – 25, sau 45% (14 din 55); A₃ – 66,66% (2 pacienți din 3). Mortalitatea în grupul accidentaților cu fracturi pelviene rotativ-instabile tip B a atins 45% (18); în subgrupul B₁ – 42,85% (9 din 21); B₂ – 41,17% (7 din 17); B₃ – 100% (2 din 2).

Tabelul 3

Distribuția în lotul I de studiu în funcție de decesul traumatizațiilor și tipului fracturilor pelviene

Tipul fract. bazinului	Grupul, subgrupul			nr.	%
	A ₁	A ₂	A ₃		
tip A supraviețuitori	0	41	1	42	27,63
tip A decedați	0	14	2	16	10,52
tip A total	0	55	3	58	38,15
	B ₁	B ₂	B ₃		
tip B supraviețuitori	12	10	0	22	14,47
tip B decedați	9	7	2	18	11,84
tip B total	21	17	2	40	26,31
	C ₁	C ₂	C ₃		
tip C supraviețuitori	20	5	0	25	16,44
tip C decedați	20	4	5	29	19,07
tip C total	40	9	5	54	35,52
Total:				152	100

Cea mai înaltă mortalitate a fost printre accidentații din grupul pacienților cu fracturi pelviene vertical-rotativ instabile tip C – 53,7% (29 bolnavi); în subgrupul C₁ – 50% (20 din 40); C₂ – 44,44% (4 din 9); C₃ – 100% (5 pacienți din 5). În total mortalitatea în grupul accidentaților cu fracturi ale oaselor pelviene a constituit 41,44% (63 pacienți).

În lotul de studiu, o componentă a traumei a fost hemoragia retroperitoneală, în cazuri unice atingând 2, 5–3 litri. Problema stopării hemoragiilor pelviene masive și a hemoragiilor retroperitoneale în traumatismul multiplu și asociat rămâne actuală. După datele USG, CT, expertizei medico-legale, au fost constatate hematoame retroperitoneale posttraumatice în

zonele anatomice ale spațiului retroperitoneal, după clasificarea propusă de Sheldon G.F. (1984) [2, 3, 5]. Datele obținute: în total – 255 cazuri, cel mai mare număr de hematoame retroperitoneale corespunde zonei III – 67% (171), în 21% (55) din cazurile de hematom retroperitoneal deține zona II și cel mai mic număr de cazuri – 12% (32) – a fost depistat în zona I. Rata letalității: I zonă – 28,12% (9) cazuri, a II zonă – 38,18% (21), a III zonă – 24,56% (42), în total – 28,23% (72).

După datele cercetărilor, în cazul fracturilor bazinului și lezărilor țesutului retroperitoneal, pierderea sangvină masivă are loc în decursul primei ore după traumă și este cauza dereglărilor hemodinamicii și dezvoltării complicațiilor: anemie, pareză intestinală, pseudoperitonită, neuropatia nervilor compresai, schimbări de poziție și funcție a aparatului urinar, endotoxicoză, infectarea hematoului, dezvoltarea insuficienței poliorganice, sepsis. Frecvența supurării țesutului retroperitoneal corespunde cu 1,0-1,2% [3, 4, 6] și este una dintre cele mai grave complicații în chirurgie, letalitatea ajungând la 90% [4]. Prezența unei leziuni retroperitoneale, complicate cu hemoragie retroperitoneală, este un factor problematic în tratament, agravând prognosticul favorabil al traumatizațiilor. Aplicarea stabilizării timpurii a bazinului creează condiții favorabile pentru preîntâmpinarea dezvoltării hemoragiilor retroperitoneale și a complicațiilor enumerate.

Sunt prezentate datele conform gradului severității scorului AIS, ISS la 195 de pacienți – media severității leziunilor traumatice la spitalizare: GCS=11,25±3,26; AIS=10,58±3,78; ISS=36,78±16,99; SI Algover = 1,3±0,63. Leziunile în traumatismul cu fracturi ale bazinului, care se complică cu hemoragie retroperitoneală, au un grad înalt de severitate. Evaluarea comparativă a gravității traumei, conform scorului AIS, ISS, la pacienții cu fracturi ale oaselor bazinului (lotul I de studiu) arată că aceasta, este cu o treaptă mai înaltă decât gradul de severitate la pacienții din grupul de control (tabelul 4).

Tabelul 4

Datele comparative privind media gradului severității după scările AIS, ISS în loturile I, II

Scara	Datele medii gradului severității		t	p
	Lotul de studiu I abs. =152 X±ES	Lotul de control II abs. =43 X±ES		
AIS	11,32±0,28	7,9±0,52	5,672	<0,001
ISS	38,84±1,36	29,51±2,4	3,382	<0,001

Este stabilit faptul că vârsta înaintată este unul dintre factorii de risc în traumatism. A fost analizată dependența gravității leziunilor pacienților din lotul de studiu după scorul ISS conform vârstei. Sunt prezentate datele obținute în funcție de gravitatea leziunilor și de vârstă în grupul de bărbați. Deoarece raportul B/F a constituit 2,16/1 și evaluarea gravității leziunilor la femei a fost similară.

Până la 21 de ani, ISS = 31,57±13,67; la 21-60 ani ISS=38,36±15,67; peste vârsta de 60 de ani ISS=45,63±21,23 pacienți. După datele prezentate, în mod clar sunt vizibile valorile medii în creștere aparentă a evaluării severității leziunilor în funcție de vârstă.

Astfel, datele prezentate constată faptul că asupra rezultatului tratamentului și a mortalității în politraumatism, în afară de actualitatea și calitatea acordării ajutorului medical, influențează mai mulți factori: vârsta pacientului, severitatea leziunilor, hemoragiile retroperitoneale masive, patologiiile concomitente, complicațiile posttraumatice etc.

Această regularitate trebuie să fie luată în calcul și respectată în timpul tratamentului complex al accidentaților posttraumatici la fiecare etapă de tratament, pentru prevenirea unui șir de complicații fatale.

Algoritmul conduitei medico-chirurgicale a traumatizațiilor a depins de stabilitatea hemodinamicii și a fost aplicat conform tacticii stabilite în Clinica Chirurgie nr. 1.

Concluzii

S-a demonstrat că evaluarea severităților leziunilor după scorul AIS, ISS; a gradului de afectare a conștiinței (Glasgow<9); gradului de șoc (Algover) și evidența numărului leziunilor organelor interne; hemoragiilor retroperitoneale masive; vârstei; patologiiile concomitente, stării generale, sunt indicatori care deja în perioadă acută a bolii traumatice pot prezice rezultatul exodului traumei.

Bibliografie

1. Feliciano D.V., Mattox K. L., Moore E. E., *Trauma*, 6th Edition. McGraw-Hill, 2008; p. 1381.
2. Flint L., Meredith J. W., Schwab C. W.; Trunkey and alt. *Trauma: Contemporary Principles and Therapy*. 1st Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008; p. 771.

3. McMonagle M.P., Roberts C., Oliver C., *Retroperitoneal hematoma with a "blush"*. J. Trauma, 2008; 65(4):962.

4. Rojnoveanu Gh., *Traumatismele abdominale în cadrul politraumatismelor: particularități etiopatogenetice, algoritm de diagnostic și management medico-chirurgical*. Autoref. tezei doct. hab. în med. Chișinău, 2008; p.52.

5. Scaletta T., Schaide J., *Emergent management of trauma*. 2006; 293-299.

6. Willmann J.K., Roos J.E., Platz A., *Multidetector CT: detection of active hemorrhage in patients with blunt abdominal trauma*. Am. J. Roentgenol., 2002; 179(2):437-444.

7. Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малярчук В.И., *Повреждения живота при сочетанной травме*. М: Изд. Медицина, 2005; с.176.

8. Анкин Л.Н., *Политравма*. Москва, 2004, с. 171.

9. Гиршин С.Г., *Клинические лекции по неотложной травматологии*. Москва: изд. „Азбука”, 2004; с.544.

10. Горшков С.З., *Закрытые повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства*. Москва: Медицина, 2005; с.224.

11. Пронін В.О. *Оптимізація хірургічної тактики при ушкодженнях органів заочеревинного простору, ускладнених заочеревинною гематомою*. Автореф. дис. канд. мед. наук. Харків, 2003; с.20.

12. Пасько В.Г., *Лечение полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой*. //Новости анестезиологии и реаниматологии. 2008; № 3. - с. 3 - 30.

13. Лебедев Н.В., *Лечебно-диагностическая тактика при повреждениях живота у пострадавших сочетанной травмой*: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.27 / Р. В. Лебедев. М., 2003. С. 40.

14. Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малярчук В.И., *Объективная оценка тяжести травмы у пострадавших с сочетанными повреждениями*. Вестник хирургии, 2001; 160(6):42-5.

15. Агаджанян В.В., *Факторы, оказывающие влияние на летальность пациентов с политравмой*. Журнал «Политравма», Новосибирск: Наука, 2010; 3:5-6.

Rezumat

Au fost analizați 195 de afectați cu traumatism complicat cu hemoragie retroperitoneală, tratați în Clinica Chirurgie nr. 1 „N. Anestiadi”. Au fost studiate etiologia traumei, leziunile multiple ale scheletului și ale organelor interne, caracterul multifactorial al prognosticului traumei. Pentru a evalua gravitatea traumatismului, au fost folosite: valoarea medie a grilei GCS (Glasgow); AIS, ISS; indicele de șoc Algover (SIA); datele expertizei medicolegale, cu metode complexe morfopatologice. Este demonstrat că severitatea leziunilor după scorul AIS, ISS; gradul de afectare a conștiinței (Glasgow <9); gradul de șoc (Algover); evidența numărului leziunilor organelor interne; hemoragiilor retroperitoneale masive; vârsta, sunt indicatori care deja în perioada acută a bolii traumatice pot prezice rezultatul evoluției traumei.

Summary

An analysis of 195 victims with trauma, complicated by retroperitoneal hemorrhage, who are treated at Surgical Clinic N1 "N. Anestiadi". Established: polietyology of trauma, multiple injuries of the skeleton and internal organs, multifactor prognosis the outcome of trauma. The average value of the scale was used to evaluate the gravity of the trauma: GCS (Glasgow); AIS, ISS; shock index Algovver (SIA); complete forensic results with the complex morph-pathological methods. It is shown, that the evaluation: the severity of damage on the scale of AIS, ISS; degree of impairment of consciousness (Glasgow <9); data shock of the injuries (Algovver); account: the number of damaged internal organs; massive retroperitoneal hemorrhage; age, are indicators, that are already in the acute period traumatic disease, can predict outcomes of injuries.

Резюме

Проведен анализ 195 пострадавших с травматизмом, осложненным забрюшинным кровоизлиянием, проходивших лечение в хирургической Клинике № 1 „Н. Анестиади”. Установлены полиэтиологичность травм, множественность повреждений скелета и внутренних органов, многофакторность прогноза исхода травм. Оценка тяжести повреждений проводилась с помощью значений шкал: GCS (Glasgow); AIS, ISS; шокового индекса Algovver (SIA); данных судебно-медицинской экспертизы и комплекса морфопатологических исследований. Показано, что тяжесть повреждений по шкалам AIS, ISS, степень нарушения сознания (Glasgow <9), данные шокогенности травм (Algovver) учет количества поврежденных внутренних органов; массивных забрюшинных кровоизлияний; возраста являются показателями, которые уже в остром периоде травматической болезни позволяют прогнозировать исход травм.

IMPACTUL LOCALIZĂRII DEREGLĂRILOR HEMODINAMICII VENOASE PROFUNDE ASUPRA MANIFESTĂRII CLINICE A SINDROMULUI POSTTROMBOTIC

Eugen Guțu¹, dr. hab. în medicină, prof. univ.,

Vasile Culiuc¹, dr. în medicină, asist. univ.,

Dumitru Casian¹, dr. în medicină, conf. univ.,

Igor Donțu², medic-imagist

¹ USMF "Nicolae Testemițanu",

² Centrul medical "Magnific"

Introducere

Sindromul posttrombotic (SPT) al membrelor inferioare reprezintă o sechelă tardivă ce se dezvoltă la 20%-50% din persoanele ce au suportat anterior

tromboza venelor profunde [1]. SPT se asociază cu reducerea dramatică a calității vieții și cu un grad înalt de dizabilitate, ducând frecvent la invalidizarea persoanei. Cele menționate sunt consecința unei simptomatologii foarte variate: de la edemațierea ușoară a gambei, hiperpigmentare sau eczemă până la edem sever, claudicație venoasă, durere cronică și ulcerații recurente.

În multiple studii este discutată corelația dintre localizarea dereglărilor flebohemodinamicii profunde și prezentarea clinică a SPT, însă datele publicate sunt contradictorii [1, 2, 3]. Mai mult ca atât, evaluarea selectivă a corelației respective, în funcție de gradul de severitate a insuficienței venoase cronice (IVC) nu este clar reflectată. Astfel, scopul cercetării noastre a fost evidențierea particularităților clinico-evolutive ale IVC severe a membrelor inferioare, condiționate de SPT, în raport cu extinderea anatomică a dereglărilor flebohemodinamicii profunde.

Materiale și metode

Criterii de selectare. Studiul de față reprezintă o evaluare prospectivă a corelațiilor clinico-hemodinamice stabilite la 46 de bolnavi (54 extremități afectate) cu IVC severă a membrelor inferioare cauzată de SPT. Influența reciprocă interfactorială (clinică-anatomică-fiziopatologică) corespunzător clasificării *Clinical Etiology Anatomy Pathophysiology* (CEAP) [4], universal acceptate, a IVC a fost analizată prin confruntarea rezultatelor explorării clinice și celor imagistice (ultrasonografia Doppler duplex). Subiecții examinați au fost spitalizați în mod programat pentru investigații și tratament în Clinica de chirurgie generală (IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1 din Chișinău) în perioada 2009-2010. Drept criterii de includere în lotul de studiu au servit: (1) prezența manifestărilor clinice caracteristice IVC severe (C4-6, CEAP) a membrelor inferioare; (2) confirmarea etiologiei posttrombotice a IVC; (3) completarea deplină și inechivocă a chestionarelor oferite pacienților, referitoare la anamneza patologiei venoase, autoevaluarea stării actuale și a calității vieții în raport cu prezența IVC, precum și (4) lipsa patologiilor arteriale periferice concomitente semnificative la nivelul extremității examinate.

Caracteristica clinică. Vârsta medie a bolnavilor a constituit 56,17 (31-77) ani. Majoritatea pacienților (65,21%) au fost în vârstă aptă de muncă. Femeile (n=30) au constituit 65,21% din lotul studiat. În cazul diagnosticării SPT la nivelul ambelor extremități inferioare, cu respectarea criteriilor de includere în studiu pentru fiecare în parte, evaluarea tuturor datelor a fost efectuată separat. În acest fel, afectarea bilaterală a fost identificată la 8 (17,39%) pacienți, cercetarea cuprinzând 54 de cazuri evaluate. Semnele clinice, corespunzătoare criteriului clinic (C) al clasificării

CEAP, au fost estimate după cum urmează: varice (C2), n=36 (66,67%); edem (C3), n=50 (92,59%); hiperpigmentare (C4a), n=54 (100%); eczemă (C4a), n=8 (14,81%); lipodermatoscleroză (C4b), n=44 (81,48%); atrofie albă Milian (C4b), n=4 (7,4%); ulcer venos vindecat (C5), n=20 (37,03%); ulcer venos activ (C6), n=34 (62,96%). Considerând doar cea mai severă (avansată) modificare, ulcerul venos a reprezentat cea mai frecventă leziune trofică diagnosticată la bolnavii din lotul cercetat. Astfel, ulcerul (vindecat și activ) a fost constatat în 44 (81,48%) din toate cazurile analizate, în 10 (29,41%) din acestea ulcerul activ fiind asociat cu cel puțin un ulcer vindecat.

Pentru stratificarea SPT a fost apreciat scorul Villalta [5]. Severitatea clinică a IVC a fost evaluată prin aprecierea: scorului clinic CEAP, scorului venos al severității clinice (VCSS) și scorului venos de dizabilitate [6].

Examenul imagistic. Toți pacienții au fost examinați prin ecografie în modulul B (în timp real) și ultrasonografie Doppler duplex a sistemului venos al extremităților inferioare. Au fost utilizate sonograful „Sonoline G60S™” („Siemens AG”, Germania) și transductoarele liniare cu frecvența de 5–9 MHz. Obiectivul ultrasonografiei duplex a fost evaluarea sistemelor venoase superficiale, profunde și perforante, în vederea depistării prezenței obstrucției, refluxului venos patologic sau a ambelor dereglări hemodinamice. Totodată, prin examenul imagistic a fost exclusă patologia arterială cronică periferică asociată.

Pacienții au fost evaluați în ortostatism, pe un suport special, cu membrul inferior examinat ușor flectat în articulația genunchiului. Reflux venos patologic a fost considerat fluxul sangvin retrograd, orientat în direcție opusă celei fiziologice, cu o durată >1 sec. (pentru venele profunde). Pentru identificarea refluxului la nivel iliofemural, a fost folosită manevra Valsalva. Pentru testarea refluxului la nivelul venelor gambiere a fost folosită proba de compresie. Drept obstrucție a fost considerată ocluzia totală a lumenului venos la un anumit nivel sau >50% din lumenul venos pe o arie $\geq 1/2$ dintr-un segment anatomic venos – coresponzător celor 18 segmente reflectate în clasificarea CEAP [4, 6]. După examinarea imagistică s-au calculat: scorul anatomic CEAP, scorul total CEAP și scorul venos segmentar [6].

Etiologia posttrombotică a IVC a fost confirmată în toate cazurile prin prezența sechelelor posttrombotice la examenul imagistic. Drept sechele ecografice ale trombozei venelor profunde, suportate în trecut, au fost considerate: (1) vizualizarea directă a maselelor hiperecogene reziduale (parietale sau sub formă de rețea intraluminală centrală) în lumenul venei, (2) obstrucția lumenului venos, cauzată de mase trombo-

tice vechi, (3) colabarea incompletă a lumenului la compresiunea extrinsecă cu transductorul, (4) îngroșarea pereților venei pe unul sau mai multe segmente anatomice venoase, (5) absența sau diminuarea fluxului venos spontan, (6) dispariția caracterului fazic (variației respiratorii) al fluxului [7].

Cazurile analizate în studiul au fost divizate convențional în două grupuri după cum urmează: grupul I (afectare extinsă – proximală și distală; n=40) a inclus cazurile în care schimbările posttrombotice au fost evidențiate atât la nivel iliofemural, cât și la nivel popliteo-tibial și grupul II (afectare distală; n=12) a inclus cazurile în care au fost diagnosticate modificări posttrombotice la nivel popliteo-tibial. Două cazuri de localizare a dereglărilor hemodinamice doar la nivel iliac au fost excluse. Veridicitatea diferenței dintre valorile comparate a fost evaluată prin calcularea testului statistic parametric *t* (Student).

Rezultate și discuții

La compararea frecvenței constatării diverselor manifestări clinice ale SPT în grupurile analizate s-a constatat o diferență semnificativă doar pentru o singură acuză – senzația de arsură percepută la nivelul gambei: 50% în grupul I versus 20% în grupul II, $p < 0,05$. Rata înregistrării tuturor simptomelor a fost predominant mai mare în grupul I (datele nu sunt prezentate), reflectând astfel o expresie clinică mai amplă a SPT în cazul dereglărilor hemodinamice la nivel iliofemural. Totuși, diferența nu a atins un nivel suficient de credibilitate. Tradițional se consideră că localizarea mai proximală a dereglărilor hemodinamice profunde se asociază cu manifestări clinice mai complexe și severe. În analiza recentă a literaturii, efectuată de către Wolf și coaut., este remarcat însă caracterul controversat al acestei corelații, deoarece în câteva serii largi de cazuri rezultatele clinice la distanță nu s-au deosebit în funcție de extinderea anatomică a dereglărilor hemodinamice [1].

Caracteristica clinico-evolutivă a SPT e redată în tabelul ce urmează. SPT s-a dezvoltat predominant mai rapid în cazurile afectării extinse, însă evoluția spre modificări trofice ale țesuturilor moi a fost mult mai accelerată în cazurile din grupul II.

În pofida unei anamneze de SPT mult mai îndelungate în cazurile localizării popliteo-tibiale a leziunilor patofiziologice, numărul de recidive ale ulcerelor înregistrate în ambele grupuri nu s-a deosebit. Aceasta sugerează o evoluție mult mai agresivă a ulcerului în cazul afectării proximale vs distale. În același timp, numărul mediu de ulcere active pe o extremitate (considerând doar cazurile C6), precum și suprafața acestora a predominat în dereglarea hemodinamicii distale.

Coraportul dintre criteriul clinic și extinderea le-

Evoluția clinică a SPT în raport cu extinderea leziunilor hemodinamice

Criteria	Grupul I (proximal+distal)	Grupul II (distal)	p
Anamneza de SPT (luni)	140,65±23,7	298±54,6	<0,05
Durata de la episodul de tromboză până la apariția simptomelor SPT (luni)	23,06±4,06	26,33±14,49	NS
Durata de la episodul de tromboză până la apariția modificărilor trofice (luni)	58,35±6,82	33,25±8,79	<0,05
Numărul ulcerelor venoase pe extremitate (în clasa C6, CEAP)	1,58±0,17	1,8±0,53	NS
Suprafața ulcerelor (cm ²)	16,77±5,07	22,08±6,92	NS
Numărul de recidive ulceroase	2,93±0,49	3±1,22	NS

ziunilor hemodinamice este reflectat în figura 1. La pacienții din clasa clinică C5 au fost diagnosticate doar leziuni hemodinamice extinse. Printre cazurile corespunzătoare clasei C4 a fost determinată o rată asemănătoare de leziuni hemodinamice proximale vs distale.

Aparent surprinzător, dezvoltarea leziunilor hemodinamice posttrombotice în segmentul distal, în special la nivelul venei poplitee, s-a asociat cu creșterea semnificativă a frecvenței dezvoltării ulcerului venos activ de gambă. Însă rezultate similare au fost raportate și de către alți cercetători. Astfel, Shull și coaut. au determinat că prezența dereglărilor hemodinamice la nivelul venei poplitee reprezintă un factor mai important de prognozare a dezvoltării ulcerului venos de gambă decât extinderea trombozei [8].

Varicele au fost identificate predominant în grupul II – 83,33% vs 65%, constatate în grupul I (figura 2). Eczema venoasă a fost înregistrată cu o frecvență asemănătoare în ambele grupuri: 15% cazuri în grupul I vs 16,66% cazuri în grupul II.

Totodată, în dereglarea proximală a hemodinamicii frecvența dezvoltării leziunilor trofice nonulceroase ce determină o severitate sporită a SPT (edemul și lipodermatoscleroza) a fost mai mare. Astfel, lipodermatoscleroza și, respectiv, edemul gambier au fost diagnosticate în grupul I și grupul II în 85% vs 66,66% și 95% vs 83,33% cazuri, respectiv. În general, rata

dezvoltării modificărilor trofice nonulceroase ale țesuturilor moi nu a fost influențată semnificativ de localizarea și extinderea dereglărilor hemodinamicii.

În ambele grupuri sistemele de scor specifice calculate în studiul de față au avut valori comparabile (datele nu sunt prezentate). Scorul Villalta, apreciat fără a lua în considerație punctajul acordat automat doar pentru prezența ulcerului activ, a constituit 13,2±0,35 (grupul I) vs 13,17±1,45 (grupul II). În același timp, numărul de segmente venoase anatomice afectate în grupul II a fost semnificativ mai mic în comparație cu cazurile din grupul I (scor anatomic CEAP: 3,67±0,22 vs 5,15±0,28 și scor venos segmentar: 4±0,46 vs 6,2±0,31, p<0,001 pentru ambele comparații).

Așadar, la un număr semnificativ mai redus de segmente venoase anatomice afectate, severitatea clinică a SPT cu dereglarea la nivel popliteo-tibial a hemodinamicii a fost similară cu cea condiționată de dereglările extinse proximal. Van Ramshorst și coaut. au depistat că extinderea trombozei corelează bine cu numărul de segmente venoase anatomice implicate, însă nu și cu severitatea clinică [9]. Trebuie menționat faptul că rețeaua venoasă colaterală la nivel iliofemural deseori este suficient de dezvoltată, pentru a asigura o drenare venoasă adecvată în cazul dereglărilor hemodinamice la nivelul axului venos profund proximal. Aceasta poate explica rezultatele obținute

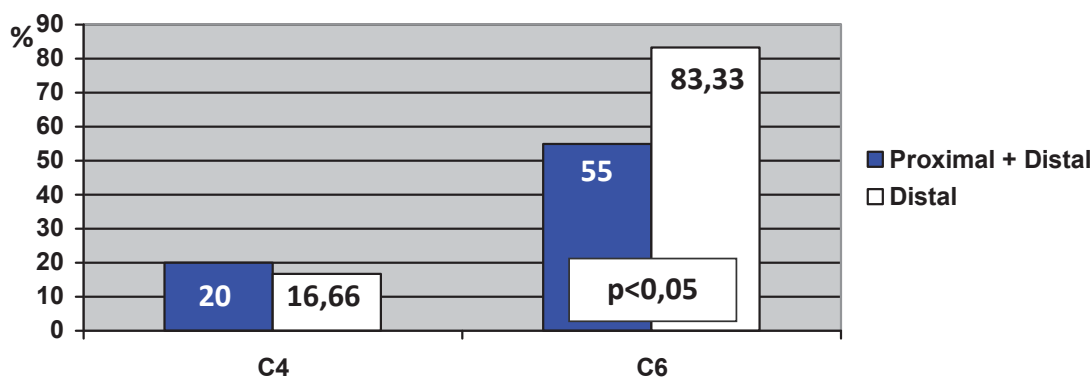


Figura 1. Coraportul dintre criteriul clinic și localizarea dereglărilor hemodinamice.

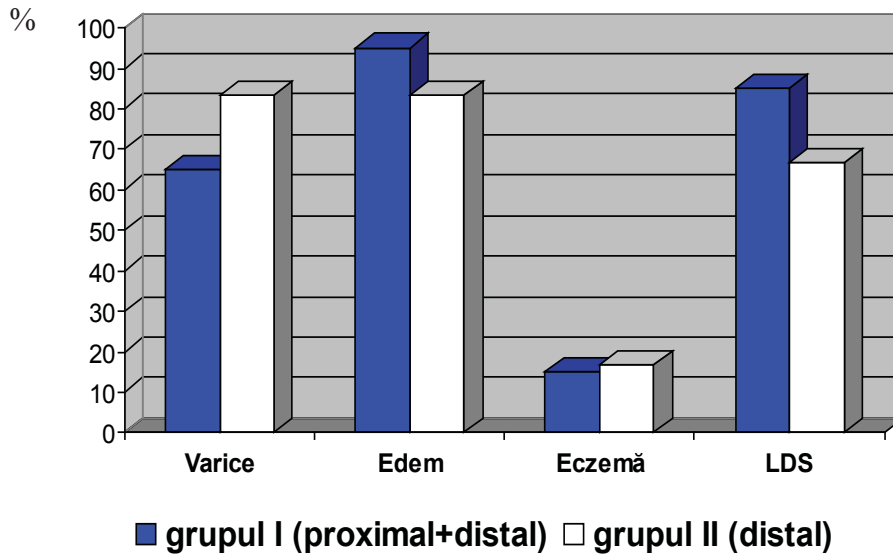


Figura 2. Rata identificării leziunilor trofice nonulceroase în raport cu localizarea dereglărilor hemodinamicii.

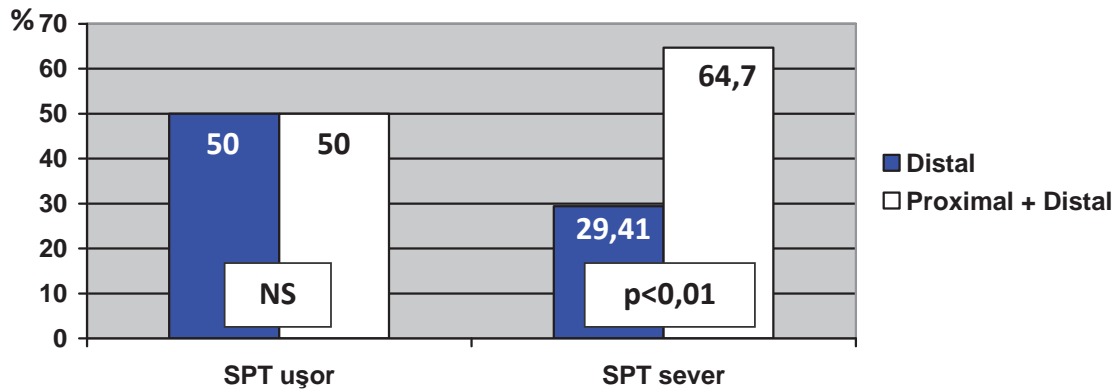


Figura 3. Extinderea afectării segmentare a sistemului venos în raport cu severitatea SPT.

în studiul nostru, leziunile hemodinamice distale mai limitate condiționând o severitate similară a SPT cu cea cauzată de dereglările proximale mai extinse.

În toate cazurile de SPT moderat sever (conform scorului Villalta), a fost constatată extinderea iliofemurală a leziunilor hemodinamice. Raportul dintre ratele afectării distale și extinse în SPT ușor și sever este prezentat în figura 3. S-a constatat, că în SPT sever frecvența afectării extinse a sistemului venos profund este semnificativ mai mare decât cea a dereglării izolate (doar distale). În SPT gradat ca ușor, ratele afectării iliofemurale și popliteo-tibiale nu s-au deosebit statistic.

Însăși depistarea formei ușoare a SPT la pacienții din studiul nostru (C4-6, CEAP) indică asupra cuantificării inadecvate a severității patologiei venoase cronice prin folosirea scorului Villalta ca instrument izolat. Astfel că pare rațională utilizarea în complex a scorului Villalta și a clasificării CEAP pentru gradarea mai exactă a severității SPT.

Concluzii

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru re-

flectă că cu cât mai proximal este nivelul dereglării flebohemodinamicii profunde, cu atât manifestarea clinică a SPT este mai amplă. Totodată, expresia clinică a IVC avansate, condiționate de SPT, nu este influențată determinant de localizarea dereglărilor hemodinamicii venoase profunde. SPT survine predominant mai rapid în cazurile dereglării hemodinamicii iliofemorale, însă evoluția spre dezvoltarea modificărilor trofice ale țesuturilor moi este mai accelerată la implicarea venei poplitee. Dereglările extinse ale flebohemodinamicii profunde se asociază cu evoluția mai agresivă și sporirea ratei de recurență a ulcerelor trofice.

Bibliografie

1. Wolf M., Wittens C., Kahn S., *Incidence and risk factors of the post-thrombotic syndrome*. Phlebology, 2012; 27(Suppl 1):85-94.
2. Kahn S.R., Shbaklo H., Lamping D.L. et al., *Determinants of health-related quality of life during the two years following deep vein thrombosis*. J. Thromb. Haemost., 2008; 6:1105-12.
3. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. et al., *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis*. Ann. Intern. Med., 1996; 125:1-7.

4. Eklöf B., Rutherford R., Bergan J. et al., *Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement*. J. Vasc. Surg., 2004; 40:1248-1252.

5. Kahn S.R., Partsch H., Vedantham S. et al., *Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization*. J. Thromb. Haemost., 2009; 7:879-883.

6. Culiuc V., *Sisteme de scor în evaluarea severității patologiei venoase cronice a membrilor inferioare*. Țirdea T., red. resp.: Bioetica, filosofia, economia și medicina în strategia de asigurare a securității umane. Materialele conferinței a XIII-a științifice internaționale, Chișinău: CEP "Medicina", 2008; p. 229-234.

7. Labropoulos N., Gasparis A., Tassiopoulos A., *Prospective evaluation of the clinical deterioration in post-thrombotic limbs*. J. Vasc. Surg., 2009; 50:826-830.

8. Shull K.C., Nicolaidis A.N., Fernandes J. et al., *Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration*. Arch. Surg., 1979; 114:1304-1306.

9. van Ramshorst B., van Bemmelen P.S., Hoeneveld H., Eikelboom B.C., *The development of valvular incompetence after deep vein thrombosis: a follow-up study with duplex scanning*. J. Vasc. Surg., 1994; 19:1059-1066.

Rezumat

Noi am evaluat prospectiv corelațiile clinico-hemodinamice la 46 de bolnavi (54 extremități) cu insuficiență venoasă cronică severă (C4-6, CEAP) a membrilor inferioare, cauzată de sindromul posttrombotic. Rezultatele reflectă că cu cât mai proximal este nivelul dereglării flebohemodinamicii profunde, cu atât simptomatologia patologiei venoase cronice este mai amplă. Totuși, expresia clinică a sindromului posttrombotic nu este influențată determinant de localizarea dereglărilor hemodinamicii venoase profunde.

Summary

We prospectively evaluated clinical and hemodynamic correlations in 46 patients (54 extremities) with severe chronic venous insufficiency (C4-6, CEAP) of the lower limbs caused by postthrombotic syndrome. The results reflect that more proximal level of deep venous hemodynamic disturbances lead to broader manifestation of chronic venous disease. However, clinical expression of postthrombotic syndrome is not influenced exclusively by the location of hemodynamic disorders in the deep venous system of lower limbs.

Резюме

Проведено проспективное исследование клинико-гемодинамических корреляций у 46 больных (54 конечности) с тяжелой хронической венозной недостаточностью нижних конечностей (C4-6, CEAP), обусловленной посттромботическим синдромом. Результаты свидетельствуют о том, что чем проксимальнее уровень гемодинамических нарушений в глубоких венах, тем более выражена симптоматика хронической венозной недостаточности. В то же время, клиника посттром-

ботической болезни не определяется исключительно локализацией нарушений венозной гемодинамики в глубоких венах.

AMIGDALITA CRONICĂ LA COPII. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENETICE ȘI ARGUMENTAREA TRATAMENTULUI CONSERVATOR COMPLEX

Ion Ababii, dr. hab. în med., prof. univ.,
academician, *Lucian Danilov*, dr. în med., conf.
univ., *Mihail Maniuc*, dr. hab. în med.,
prof. univ.,
USMF "Nicolae Testemițanu"

Introducere

Inflamația cronică a amigdalelor palatine constituie una dintre cele mai frecvente patologii în domeniul otorinolaringologiei. În pofida multor cercetări fundamentale ale etiopatogeniei acestei maladii și elaborării noilor metode de tratament cu diferite preparate medicale, frecvența amigdalitei cronice în rândurile populației rămâne destul de înaltă – de la 5% până la 50% [1].

Conform datelor lui I. Soldatov (1975), de amigdalită cronică suferă 15,8% din populația examinată. După datele lui B. Șevrâghin, amigdalita cronică apare la 12-15% din populație. Prevalența amigdalitei cronice printre copiii este în limite destul de mari, conform datelor autorilor A. Daihes, L. Makarevici, R. Nurgalieva – 2,9-23,4% (1979). Răspândirea amigdalitei cronice la copii, după investigațiile lui V. Palciun (2007), este de 12-15%, în populația matură – de la 2,5% până la 10%. În primii ani după avaria la stația atomică din Cernobîl (Ucraina, Breansk), s-au efectuat cercetări în aprecierea acțiunii fondului radioactiv mărit asupra stării inelului limfatic faringian la copii. S-a constatat că prevalența amigdalitei cronice la copii a fost de 33,3%, dintre care 8,5% copii au fost cu formă decompensată a amigdalitei cronice [2].

Având în vedere analiza epidemiologică a amigdalitei cronice în populație în diferite zone continentale, putem face concluzia că datele sunt destul de variate atât la copii, cât și la maturi. Aceasta ne demonstrează faptul că este necesară cercetarea stării epidemiologice a patologiilor cronice otorinolaringologice în fiecare zonă ce ne interesează, pentru a cunoaște situația reală, fiindcă starea sănătății omului se formează în rezultatul unei conexiuni complexe între particularitățile ereditar-constituționale ale organismului uman și mediul înconjurător, societatea în

care el se dezvoltă. Varietatea normei și patologiei omului în funcție de factorii geografici și etnici este un fapt deja confirmat [3, 4]. În epoca contemporană, posibilitățile de agresiune polietologică la nivelul mucoasei respiratorii sunt în continuă creștere și se amplifică, având în vedere modificarea florei microbiene și nesensibilitatea ei la acțiunea antibacteriană. Amigdalele palatine sunt obligate să facă eforturi deosebite de adaptare și de apărare [5].

Patologia amigdalelor palatine este studiată tot mai des de către reprezentanții medicinei teoretice și clinice de diferite specialități (pediatria, imunologia, alergologia, reumatologia, nefrologia etc.). Procesele inflamatorii prezente în țesutul limfatic amigdalian favorizează dezvoltarea complicațiilor sistemice în organism și înrăutățesc patogenia lor [6]. De aceea, lupta cu infecția cronică locală în amigdalele palatine, care provoacă schimbări patologice locale și generale, se consideră o sarcină prioritară a medicinei practice. Având în vedere rolul amigdalelor palatine, astăzi medicii demonstrează o prudență explicabilă privitor la efectuarea tonsilectomiei, tactica medicului trebuie îndreptată spre aplicarea preponderentă a tratamentului conservator, mai ales în vârsta copilăriei, când amigdalele palatine participă în modul cel mai activ la formarea imunității locale și generale a organismului.

În legătură cu aceasta, considerăm că studierea etiopatogeniei amigdalitei cronice la copii și elaborarea în continuare a criteriilor de prognostic al evoluției proceselor inflamatoare în țesutul limfatic amigdalian, argumentarea tacticii de terapie conservatoare complexă pentru păstrarea amigdalelor palatine ca organ important în imunitatea locală și sistemică sunt direcții prioritare în domeniul otorinolaringologiei pediatrice.

Scopul lucrării este efectuarea unui studiu epidemiologic al amigdalitei cronice la copii în R. Moldova; aprecierea unor particularități ale imunității umorale la copiii ce suferă de amigdalită cronică compensată și argumentarea tacticii de terapie conservatoare complexă.

Materiale și metode

Având în vedere faptul că prevalența amigdalitei cronice în populație, oglindită în diferite surse de literatură străină, este foarte variată – de la 5% până la 50%, am considerat oportun de a efectua un studiu preventiv, consacrat aprecierii prevalenței amigdalitei cronice la copii în R. Moldova. Studiul a cuprins 1371 de copii: 967 din două școli ale orașului Chișinău și 404 dintr-o școală din raionul Criuleni, cu vârsta între 7 și 18 ani. După apartenența sexuală, fetele alcătuiau 48,6% (669), iar băieții – 51,2% (702). Copiii au fost examinați în punctele medicale ale școlilor, folosind

sursa de lumină, oglinda frontală, 1-2 spatule, speculul nazal, otoscopul. La faringoscopie se apreciau semnele clasice ale amigdalitei cronice. În diagnostic s-a folosit clasificarea lui I. Soldatov (1975). În categoria copiilor cu amigdalită cronică decompensată au fost incluși și copiii după amigdalectomie.

Pentru cercetarea unor particularități ale imunității umorale la copiii ce suferă de amigdalită cronică compensată, au fost examinați 24 de copii cu vârsta de la 2 până la 14 ani (vârsta medie – $7,7 \pm 0,6$ ani) (lotul principal) și 13 pacienți cu vârsta de la 16 până la 28 de ani (vârsta medie – $20,1 \pm 1,2$ ani) (lotul de control) cu amigdalită cronică compensată. Examinarea imunologică includea: cantitatea totală a leucocitelor; conținutul absolut și cel relativ al limfocitelor în sângele pacienților; aprecierea factorilor nespecifici de apărare în serul sangvin – Proteina C-reactivă (PCR), antistreptolizina-O (ASL-O), factorul reumatoid; cercetarea factorilor umorali ai imunității – conținutul absolut și cel relativ al B limfocitelor, imunoglobulinele seroase – A, M, G (IgA, IgM, IgG), complexe imunocirculante (CIC), aprecierea conținutului de interleukine – IL-4, IL-8, IL-1 β în serul sangvin. Prelucrarea statistică a rezultatelor cercetărilor s-a efectuat cu ajutorul programului „EXCELL”.

Cu scop de apreciere a eficacității tratamentului conservator al amigdalitei cronice compensate, în secția otorinolaringologică a SCR de copii „E. Coțaga” au fost tratați și luați la evidență 288 de copii. Tratamentul indicat este complex – local și general. În primul rând, este necesar să se înlăture focarul de infecție din amigdalele palatine, convingându-ne că lipsește alt focar de infecție învecinat. Și aici vrem să atragem atenția clinicienților către unele particularități importante, privind spălarea criptelor amigdalieni. Această procedură se face cu ajutorul unei seringi cu ac special sau al instalației de vacuum, care constă din mâner, două tuburi incluse unul în altul. Unul se unește la o sursă de vacuum, prin altul se aplică sub presiune soluții antiseptice de tratament. În funcție de forma și mărimea amigdalei palatine, la capătul tuburilor se înșurubează capete ovale efectuate din fitoroplast de diferite dimensiuni, ce se aplică direct pe tonsilă. În așa fel se aspiră masele cazeoase din lacune, care se spală concomitent cu soluții antiseptice – furacilină, eucalipt, propolis etc. După părerea noastră, această metodă are unele priorități. În primul rând, ea durează doar 10-15 secunde la fiecare tonsilă, fapt important la copii, care deseori sunt neliniștiți. În al doilea rând, nu se traumează mucoasele criptelor, care se spală bine concomitent. În urma acestor proceduri, se mărește circulația sangvină și limfogenă în tonsile, fapt ce contribuie la mărirea circulației celulelor imunocompetente din tonsile în sânge și invers.

După lavajul criptelor, suprafața tonsilelor se prelucrează cu soluție de lugol, iodinol etc.; de asemenea se aplică aerosol “Tantum-verde”, “Inhalipt” etc.

În afara sanării amigdalelor, copiilor li se administrează desensibilizante, complex de vitamine, se exclud din alimentație preparatele ce pot favoriza dezvoltarea reacțiilor alergice. Fizioprocedurile se aplică numai după sanarea focarului de infecție în amigdale. Durata tratamentului este în medie de 8 – 10 zile.

Având în vedere schimbările imunologice ce apar în caz de inflamație cronică în amigdalele palatine, copiilor li se indică preparate imunostimulatoare ca “Ribomunil”, “IRS-19”, imudon etc., care stimulează mecanismele de apărare specifice și nespecifice ale sistemului imun al aparatului respirator. O atenție deosebită, în ultimul deceniu, se acordă creării de noi biomateriale pentru medicina reparatoare. În acest scop sunt utilizate culturi celulare pentru optimizarea și activizarea proceselor de regenerare suprimate. Organismul posedă capacități de autoreparare și, în acest sens, un rol important este atribuit celulelor stem capabile, în caz de necesitate, să stea la baza reparării și activizării proceselor imune locale și micșorării proceselor inflamatorii.

Având în vedere cele spuse, în clinică s-a implementat o nouă metodă de imunostimulare locală în caz de amigdalită cronică. Aceasta se efectuează prin infiltrarea autolimfocitelor activate în spațiul periamigdalian, acestea producând citokine antiin-

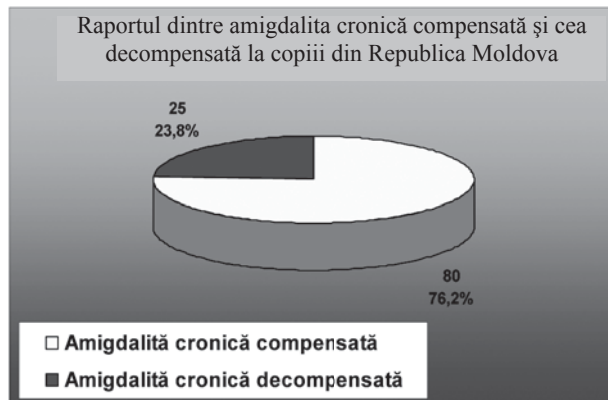
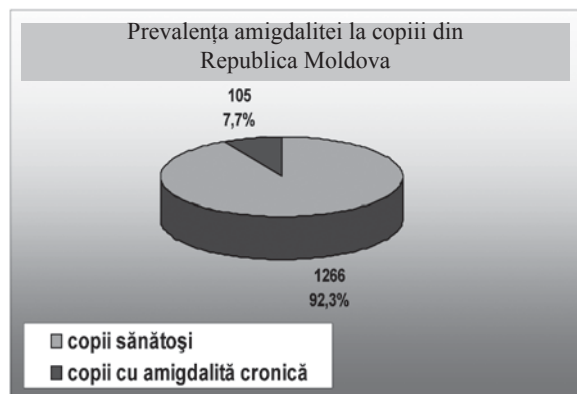
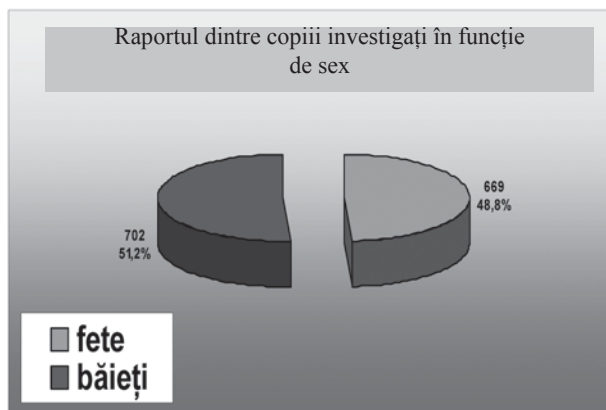
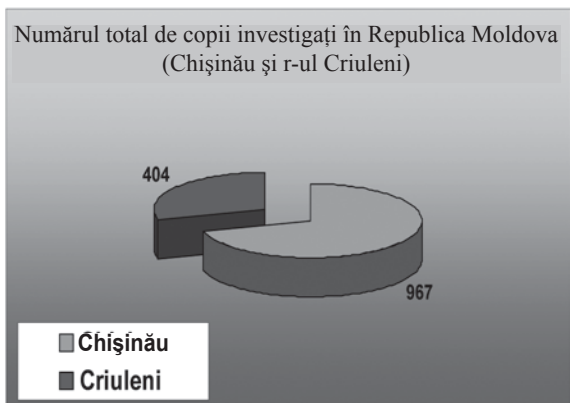
flamatoare. Având receptorii pregătiți pentru o acțiune mai puternică, limfocitele activate stimulează și activează limfocitele intacte din regiunea injectată. Devenind activate, aceste celule intacte la fel încep a produce citokine antiinflamatoare in vivo. Ca urmare, procesul inflamator se diminuează, revin procesele metabolice, se reglează imunitatea locală, care apoi corelează fiziologic cu imunitatea generală. În urma acestor proceduri nu au fost înregistrate reacții adverse s-au complicații.

Rezultate și discuții

Prevalența amigdalitei cronice forma compensată și cea decompensată la copii în mediul urban și rural este de 7,7% (vezi figurile). Am observat că prevalența amigdalitei cronice este puțin mai mare în Chișinău, comparativ cu mediul rural (Chișinău – 8,4%, r-ul Criuleni – 5,9%). Dacă examinăm copiii cu amigdalită cronică după vârstă, ajungem la concluzia că și în Chișinău, și în mediul rural predomină copiii după vârsta de 12-13 ani (Chișinău – 76,5%, Criuleni – 62,5%).

În urma aprecierii prevalenței amigdalitei cronice în funcție de sex, diferențe nu au fost găsite (50,5% fete, 49,5% băieți).

Raportul dintre amigdalita cronică compensată și cea decompensată în loturile examinate este practic același, predominând amigdalita cronică compensată (76,2% și 23,8%, respectiv). Trebuie de menționat că în Chișinău, din 19 copii cu amigdalită cronică de-



compensată, s-au operat majoritatea copiilor – 15, iar în mediul rural, din 6 copii cu acest diagnostic amigdalectomia s-a efectuat numai la 1 copil.

Analizând starea economică familială, condițiile de trai ale copiilor ce suferă de amigdalită cronică, am constatat că condițiile nefavorabile predomină în mediul rural, (37,5% – Criuleni, Chișinău – 13,6%).

Procentul de copii ce suferă de amigdalită cronică din familiile rurale cu mulți copii (mai mult de 3 copii în familie) este mai mare comparativ cu mediul urban (Chișinău – 7,4%, iar Criuleni – 33,3%).

Analiza comparativă a rezultatelor imunologice obținute în cele 2 grupuri de pacienți a arătat un șir de deosebiri între mai mulți indici. La copiii cu amigdalită cronică compensată se apreciază mărirea indicilor de conținut al limfocitelor totale și B- limfocitelor, a nivelelor proteinei C - reactive și factorului reumatoid, a indicilor de interleukine – IL-4, IL-8, IL-1β. În același timp, la pacienții maturi se apreciază creșterea cantitativă a leucocitelor totale, a titrului de antistreptolizina-O și a nivelului de IgA. Datele obținute ne arată că la copiii cu amigdalită cronică compensată se înregistrează o reacție a imunității cu mult mai pronunțată în comparație cu maturii. Însă nu toți indicii aveau nivel de veridicitate (vezi tabelul).

Examinând tabelul, observăm că la copiii cu amigdalită cronică compensată, activizarea factorilor nespecifici ale imunității are un rol mai mare decât la maturi, deși nu s-au depistat corelații semnificative statistice între grupuri. Sensul schimbărilor indicilor imunității nespecifice în timpul proceselor inflamatoare, în cazul dat – amigdalita cronică, depind de faza procesului inflamator, debutul și durata bolii. În perioada acută a patologiei acești indici sunt mai măriți în comparație cu perioada reparației. În cazul unui debut îndelungat al bolii, se observă micșorarea acestor indici, ca urmare a epuizării rezervelor imune.

S-au depistat corelații semnificative statistic în lotul de copii, unde se observă mărirea conținutului absolut a limfocitelor ($p = 0,04$), a nivelelor de interleukină-8 ($p = 0,047$) și interleukină-1 β ($p = 0,045$).

Indicii medii ai nivelului de interleukină-8 la copii este de 6,5 ori mai mare decât cei de la maturi, ai interleukinei-1 β – de 17,4 ori mai mare.

Interleukina-8 și interleukina-1 β fac parte din citokinele antiinflamatoare, care induc activizarea factorilor de imunitate nespecifică, ca mai apoi să favorizeze dezvoltarea răspunsului imun specific. Interleukina-1 β este unul dintre cei mai importanți citokini care reglează dezvoltarea procesului inflamator. Ea acționează, în primul rând, în regiunea inflamației țesutului cu stimulare antigenică, favorizează mărirea activității funcționale a neutrofilelor, activând componenții complementului etc. Efectul biologic al interleukinei-1 β la nivel sistemic se manifestă prin febră, mărirea numărului de leucocite, creșterea activității funcționale a limfocitelor etc. Interleukina-8, la fel, joacă un rol important în amplificarea răspunsului imun nespecific prin favorizarea migrației neutrofilelor în zona în care a pătruns antigenul.

Conform datelor obținute, la copiii cu amigdalită cronică compensată se evidențiază clar conexiunea dintre sinteza citokinelor antiinflamatoare și mărirea factorilor de apărare nespecifică. Aceasta corespunde unui proces normal în caz de reacții inflamatoare. În același timp, la maturi care suferă de această patologie, asemenea reacții imune în urma procesului inflamator nu erau caracteristice. Putem presupune unele cauze ale acestei manifestări. În primul rând, având în vedere caracterul lent și durabil al bolii, reducerea evidentă a citokinelor antiinflamatoare poate fi o urmare a epuizării forțelor imune. În al doilea rând, la acești bolnavi este posibil să fi avut loc insuficiența citokinelor de la început, fapt ce a cauzat cronizarea procesului inflamator.

Deși nivelul mediu al imunoglobulinei seroase A la copiii și maturii cu amigdalită cronică compensată a fost în limitele normei, se evidențiază un fapt: la bolnavii maturi acești indici au fost semnificativ statistic corelat mai mari, în comparație cu lotul de copii ($p = 0,038$). Aceste rezultate ne arată că la maturi prevealează răspunsul imun specific în caz de amigdalită

<i>Indici</i>	<i>Copii (lotul principal n=23)</i>	<i>Maturi (lot de control n=13)</i>	<i>Nivel de veridicitate (p)</i>
Cantitatea totală a leucocitelor (*10 ⁹ /l)	7,42 + 0,45	11,8 + 4,44	0,3
Conținutul absolut al limfocitelor (*10 ⁹ /l)	2,92 + 0,24	2,2 + 0,11	0,04*
Conținutul absolut al B- limfocitelor (*10 ⁹ /l)	3,09 + 1,96	0,93 + 0,09	0,4
Proteina C reactivă (PCR) (mg/ml)	1,43 + 1,16	0	0,38
Factorul reumatoid (mg/ml)	1,87 + 1,52	0	0,3
Antistreptolizina-O (ASL-O) (Iu/ml)	162,5 + 45,53	216,67 + 45,78	0,42
Imunoglobulina seroasă-A (gr/l)	1,36 + 0,16	1,92 + 0,19	0,038*
Interleukina-4 (pg/ul)	7,36 + 2,13	4,66 + 3,29	0,48
Interleukina-8 (pg/ul)	229,09 + 73,63	35,05 + 14,64	0,047*
Interleukina-1β (pg/ul)	191,19 + 68,44	10,88 + 4,28	0,045*

cronică compensată. Concluzia dată se confirmă și prin titrul de antistreptolizină-O mai mărit la maturi în comparație cu copiii (de 1,4 ori).

Rezultate pozitive în dinamică, în urma tratamentului conservator a amigdalitei cornice la copii au fost obținute în 85% cazuri. Tonsilectomia a fost indicată doar în caz de neeficacitate a tratamentului conservator (prezența semnelor caracteristice inflamației cronice a amigdalelor palatine și acuze de angine după tratament).

Concluzii

În Republica Moldova, frecvența amigdalitei cronice la copii este în medie de 7,7%; amigdalita cronică prevalează puțin în mediul urban (una din cauze poate fi poluarea mediului, alimentarea incorectă, densitatea populației). Dezvoltarea acestei patologii cronice nu depinde de sexul copilului; amigdalita cronică se întâlnește mai des la copiii după vârsta de 12-13 ani. Predominarea vădită a amigdalitei cronice compensate față de varianta decompensată face posibilă aplicarea tratamentului conservator la un număr mare de pacienți. Starea economică familială, condițiile de trai, copiii mulți în familie nu influențează vădit dezvoltarea amigdalitei cronice. Nu toți copiii din mediul rural ce suferă de amigdalită cronică decompensată sunt operați la timp, în comparație cu cei din mediul urban.

Cunoașterea prevalenței amigdalitei cronice la copii în diferite localități și minimizarea factorilor ce favorizează dezvoltarea proceselor inflamatoare în amigdalele palatine vor contribui la îmbunătățirea calității evidenței acestor copii și micșorarea numărului de complicații.

Cercetările imunologice efectuate au arătat că la copii, în caz de amigdalită cronică compensată, un rol important îl au factorii de apărare nespecifică, în timp ce la maturii cu această patologie rolul principal i se acordă răspunsului imun specific. Analiza comparativă a sintezei citokinelor antiinflamatoare de către celulele imunocompetente în caz de amigdalită cronică compensată în funcție de vârstă a demonstrat că la copii ea este cu mult mai mare decât la maturi. În legătură cu aceasta, considerăm oportun de a efectua cercetări ale nivelelor de interleukină-1 β și interleukină-8 la pacienții cu patologia amigdalelor palatine încă în stadiile incipiente ale bolii. În caz de nivel scăzut al lor, de rezolvat problema prin administrarea interleukinei-1 β recombinate, cu scopul măririi forțelor antiinfecțioase și prevenirii cronizării procesului inflamator.

Având în vedere investigațiile imunologice, este clar că la copii, spre deosebire de maturi, în caz de amigdalită cronică compensată predomină schimbări la nivel de apărare imună nespecifică, care pot fi imu-

noreglate încă în stadiile incipiente de inflamație, adică până la dereglările imunității specifice, ce necesită un tratament mult mai complex.

Experiența acumulată arată că tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice compensate la copii este eficientă în majoritatea cazurilor. Acesta ne permite să scădem numărul de intervenții chirurgicale și să păstrăm integritatea inelului limfatic faringian atât de necesar pentru copii.

Utilizarea noilor metode de apreciere a reacțiilor imune locale și sistemice și a corelațiilor acestor procese cu evoluția clinică a maladiei ne va permite pe viitor să aflăm mai detaliat unele aspecte de etiopatogenie a amigdalitei cronice, cu perfecționarea noilor metode de tratament conservator complex pentru stimularea proceselor de sanare și vindecare a focarelor de inflamație locală. Stimularea proceselor antiinflamatoare și reparative în caz de amigdalită cronică este posibilă, dar necesită cercetări de standardizare a preparatelor imunostimulatoare, precum și descoperirea mecanismelor ce stau la baza fenomenelor celulare ale acestei stimulări.

Bibliografie

1. Popa VI., Ababii D., Gafenco I., *Tonsilita: trecutul, prezentul și viitorul ei*. Anale științifice ale USMF "N. Testemițanu", 2007; 4: 202-203.
2. Ситников В.П., Куницкий В.С., *Наука и медицина – Чернобылю*. Международная конференция. Тезисы. Гродно, 1993: 214-215.
3. Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В., *Экологический портрет человека на Севере*. М. Тезисы, 1997: 30-31.
4. Капустина Т.А., *Распространенность хронических оториноларингологических заболеваний у взрослых жителей Восточной Сибири*. Бюллетень СО РАМН, 2003; 4 (110): 70-73.
5. Bară C., *Imunologie fundamentală. Biologia răspunsului imun*. București, 1996: 34-36.
6. Ababii I., Șroit I., Gladun E., Ghidirim Gh., *Stimularea imunității locale în tratamentul procesului inflamator*; Chișinău, 2004: 99 -100.

Rezumat

Scopul urmărit a fost efectuarea unui studiu epidemiologic al amigdalitei cronice la copii în R. Moldova, aprecierea unor particularități ale imunității umorale la copii ce suferă de amigdalită cronică compensată și argumentarea tacticii de terapie conservatoare complexă. Prevalența amigdalitei cronice la copii este de 7,7% cazuri. Cercetările indicilor imunologici la copiii și maturii cu amigdalită cronică compensată au arătat că la copii un rol important în dezvoltarea procesului inflamator îl au factorii de apărare nespecifică. În timp ce la maturii cu această patologie rolul principal îl are răspunsul imun specific. Rezultate pozitive în dinamică în urma tratamentului conservator a amigdalitei cornice la copii au fost obținute în 85% cazuri. Dispensarizarea copiilor cu amigdalită cronică compensată

și tratamentul lor conservator complex scade numărul de complicații ale acestei afecțiuni cronice și îmbunătățește calitatea vieții.

Summary

The purpose of this article is the appreciation of the prevalence of chronic tonsillitis in children in Moldova, the detection of some immunological factors that favor the development of the inflammatory processes in the palatin tonsils and to explore the efficacy of complex conservative treatment of this patients. The prevalence of chronic tonsillitis in children in Moldova is 7,7%. Our researches have demonstrated that non-specific immunity disturbances dominated in chronic tonsillitis in children, comparative with ones in adults, where the specific immune changes are predominate. We obtained positive results after selection of conservative treatment modalities in 85% of cases. The dispensation of the children with compensated chronic tonsillitis and the complex conservative treatment will decrease the number of complications and will improve the quality of life.

Резюме

Цель исследования – определение частоты встречаемости хронического тонзиллита среди детей в Республике Молдова, определение некоторых особенностей гуморального иммунитета у детей с хроническим тонзиллитом и обоснование эффективности комплексного консервативного лечения. Частота встречаемости хронического тонзиллита у детей составляет 7,7% случаев. Иммунологические исследования показали, что при хроническом компенсированном тонзиллите у детей преобладают изменения со стороны неспецифического иммунитета, по сравнению с взрослыми, где имеют место изменения специфического иммунитета. Положительные результаты при лечении хронического компенсированного тонзиллита были получены в 85% случаев, что позволило сохранить целостность лимфоидной ткани лимфоидного кольца и уменьшить число осложнений данной патологии.

UNELE ASPECTE ALE ULCERULUI GASTRODUODENAL LA VÂRSTNICI

Elina Șor, asistent universitar,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În ultimii ani, sănătatea persoanelor vârstnice atrage o atenție deosebită a medicilor. Creșterea numărului de pacienți vârstnici generează multe probleme etice, sociale, economice și medicale în țările dezvoltate [1].

Conform clasificării OMS (2000), persoanele cu vârsta de peste 60 de ani se divizează în 3 grupe:

vârstnici (60-75 de ani), senili (bătrâni) (76-90 de ani) și longevivi (peste 90 de ani). Majorarea populației vârstnice, remarcată în multe țări din întreaga lume, a dus la o creștere corespunzătoare a numărului de patologii abdominale acute, cu pericol pentru viață [2].

Este demonstrat faptul că în Asia, la pacienții peste 80 de ani care au suportat intervenții chirurgicale abdominale în 48,8% de cazuri vârsta a fost factorul semnificativ de risc de dezvoltare a complicațiilor și de mortalitate în perioada postoperatorie [3].

În afară de vârstă, majoritatea pacienților din acest contingent suferă de patologii concomitente, cum ar fi: diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, disfuncțiile pulmonare etc., care îngreunează îngrijirea postoperatorie și creează condiții de morbiditate și mortalitate sporită [2]. Chiar și în prezent, diagnosticarea la timp și tratamentul chirurgical timpuriu în caz de abdomen acut chirurgical la vârstnici este încă o provocare dificilă, deoarece acesta poate prezenta simptome diferite și semne clinice neclare, care duc la diagnosticare și tratament chirurgical întârziate și provoacă morbiditate și mortalitate postoperatorii înalte [2].

În pofida numeroaselor studii și sistemului propus de tratament conservator al bolii ulceroase, această nosologie încă ocupă o poziție de lider în structura patologiilor gastrointestinale [4, 5]. În prezent maladia ulceroasă (MU) este printre primele zece afecțiuni care reduc calitatea vieții populației pe glob [6, 7]. Standardele actuale de terapie medicamentoasă, din păcate, nu reduc incidența complicațiilor ulcerului, ci doar amână manifestarea acestora spre vârsta înaintată [8].

Marile realizări obținute în tratamentul medicamentos modern al MU necomplicate cu agenți anti- H_2 , inhibitori ai pompei de protoni, dubla sau tripla asociere antibiotică, au dus în ultimii ani la o reducere esențială a numărului intervențiilor chirurgicale programate în aceste afecțiuni [9]. Cu toate acestea, procentul de ulceroși care au „șansa” de a fi supuși unei intervenții chirurgicale de urgență din cauza complicațiilor MU a rămas constant, iar după datele unor autori – este în creștere [10, 11].

În grupa de vârstă de peste 60 de ani experiența chirurgicală constă exclusiv din forme complicate de ulcer peptic, care afectează, fără îndoială, rezultatele tratamentului [12, 13]. Anume această grupă determină nivelul de mortalitate postoperatorie, care constituie la vârsta înaintată 15-25%, iar pentru intervenții de urgență se apropie de 55-65% [2, 14, 15].

De o importanță deosebită în patogenia ulcerului gastroduodenal la pacienții vârstnici sunt cunoștințele privind procesele fiziologice ale îmbătrânirii (*vezi tabelul*) [1].

Modificarea funcțiilor organelor la vârstnici

<i>Funcția</i>	<i>Cauza</i>	<i>Efectul</i>
Funcția pulmonară	Diminuarea elasticității cutiei toracice Majorarea spațiului mort și volumului rezidual	Majorarea gradientului alveolo-arterial al presiunii oxigenale Predispoziție la hipoxie Dereglaarea evacuării secretului bronșic
Funcția cardio-vasculară	Micșorarea numărului celulelor nervoase ale nodului sinuzal și ale sistemului de conducere cardiacă Diminuarea sensibilității la catecolamine, inhibarea activității baroreceptorilor Majorarea rezistenței la circulația arterială Diminuarea gradientului limfovenos	Risc major de apariție a aritmiilor Dereglaarea volumului circulant sangvin și a tensiunii arteriale Evoluția asimptomatică a maladiilor aterosclerotice ale inimii se întâlnește la 20% din populație la vârsta de 60 de ani, iar la 80 de ani atinge circa 40%
Funcția renală	Scăderea ratei filtrației glomerulare cu 30% și mai mult (la 60% din populație) Dereglaarea funcției de concentrare a urinei Diminuarea producerii ionilor de amoniu (NH ⁺) Micșorarea eliminării reninei ca răspuns la hipovolemie.	Majorarea riscului de insuficiență renală Diminuarea excreției unor preparate medicamentoase Mărirea aptitudinii spre deshidratare și suprasolicitare de lichid Dificultatea corecției acidozei
Sistemul nervos central	Dereglaarea autoregulației circulației cerebrale Epuizarea rezervelor acetilcolinei (în special în maladia Alzheimer)	Predispoziție majoră spre hipotensie cerebrală și ischemie Risc sporit al efectelor adverse ale preparatelor anticolinergice

Aspectele etiologice ale maladii ulceroase la vârstnici

Maladia ulceroasă este o patologie polietiolologică. Unul dintre factorii etiologici este influența mediului ambiant [16]. Printre factorii de mediu ambiant se evidențiază neuropsihici, nutriționali, meteorologici. Factorii neuropsihici și cei meteorologici au o importanță semnificativă în patogenia bolii ulceroase peptice la pacienții vârstnici [1].

Factorul neuropsihic. Conceptele moderne ale medicinei psihosomatice, care studiază corelațiile dintre aspectele emoționale și caracteristicile mentale ale omului, factorii mediului ambiant și perturbările somatice în dezvoltarea oricărei boli (inclusiv MU), dezvăluie polietiologia acestora. Maladia ulceroasă poate fi atribuită, de asemenea, la un grup de boli psihosomatice, dezvoltarea cărora depinde de predispoziția genetică, reacția organismului la acțiunea stresului emoțional, în special comportamentul emoțional și volitiv, precum și la starea organelor-țintă (inimă, stomac, intestin etc.) [17].

Tulburările psihoemoționale în maladia ulceroasă se manifestă clinic prin labilitate emoțională, anxietate, pesimism, ipocondrie, dezvoltarea sindroamelor depresive și înstrăinare sau atașament față de oricine,

care este deosebit de pronunțat la pacienții vârstnici [18, 19].

Factorii meteorologici. Se presupune impactul modificărilor meteorologice și perturbarea ritmului biologic al pacientului. Este bine cunoscută dependența de morbiditate și de recidivare a MU în anumite condiții climaterice, schimbarea anotimpurilor, condiții de trai în pături sociale diferite. Având în vedere natura sezonieră și caracteristica diurnă a manifestărilor clinice ale maladii ulceroase, Comarov F. I. [20] a subliniat aspectul cronobiologic al acestei boli.

Bolnavii vârstnici sunt adesea meteosenșibili, sugerând posibilitatea influențării factorilor meteorologici asupra formării ulcerelor la acești pacienți [21].

Aspectele patogenezei maladii ulceroase la vârstnici

Momentul decisiv în patogenia ulcerului peptic este dezechilibrul dintre factorii de "agresiune" și cei de "protecție" a mucoasei stomacului și duodenului. Factorii de agresiune includ unii compuși endogeni și exogeni chimici, unele maladii și *H. Pylori*.

Unul dintre cei mai importanți factori de agresiune, care este implicat în agravarea ulcerului peptic, este utilizarea pe termen lung a preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), pe care sunt nevoiți

să le administreze bolnavii în vârstă și este un factor suplimentar în dezvoltarea complicațiilor, cum ar fi hemoragia și perforația [22, 23].

Aproximativ 30 de milioane de oameni în întreaga lume administrează AINS regulat pentru tratamentul diferitelor boli. Dezvoltarea medicinei, precum și îmbătrânirea globală a populației au dus la faptul că AINS sunt printre cele mai frecvent utilizate medicamente în tratamentul de durată.

Potrivit datelor Asociației Americane a Reumatologilor din 2003, 5% din populația planetei utilizează AINS, ca rezultat 24% din ei suferă de ulcer gastro-duodenal. Studiile au arătat că aproximativ 22–68% din pacienții care primesc regulat AINS dezvoltă eroziuni ale mucoasei, ulcer peptic, hemoragie sau perforație [24].

Pacienții cu semne endoscopice semnificative ale ulcerului gastroduodenal în 81% din cazuri nu simt nici o durere, iar în 60% cazuri – lipsesc simptome dispeptice. De aceea, diagnosticul se stabilește deja când ulcerele devin potențial periculoase pentru viață, manifestându-se sub formă de perforație sau hemoragie [25–27].

Comorbiditatea – factor de agresiune. Pentru bolnavii vârstnici este caracteristică polimorbiditatea. Potrivit datelor lui В.Т. Ивашкин [28], unui pacient în vârstă de 61-75 de ani îi sunt specifice în medie 5,8 boli care apar simultan.

Alegerea tacticii chirurgicale

Progresarea comorbidității la 57–93,5% din pacienții vârstnici pe fundal de hemoragie, care trece în stadiul de sub- și decompensare, determină mortalitatea generală și cea postoperatorie, riscul înalt de anestezie și tratament chirurgical, iar chirurgul este nevoit să restrângă alegerea intervențiilor paliative [29].

Alegerea tacticii chirurgicale în cazul ulcerelor gastroduodenale complicate rămâne în prezent discutabilă; și mai controversată este definirea termenelor, volumului și tipului de intervenție la pacienții vârstnici [30–32]. În caz de peritonită difuză, poziția majorității chirurgilor este identică și se exprimă în minimizarea volumului intervenției, în toate celelalte cazuri, din cauza modificărilor morfopatologice din zona afectată, apare problema de a alege între intervențiile paliative și cele radicale [33]. Unii autori, având în vedere riscul înalt de malignizare al ulcerului cronic la un pacient în vârstă, recomandă efectuarea rezecției gastrice [34–37]. Însă eficiența operațiilor primare radicale, de asemenea, nu poate fi considerată satisfăcătoare. O incidență semnificativă a deceselor și a tulburărilor funcționale după rezecția gastrică duce la concluzia că la pacienții vârstnici, în special într-o situație de urgență, această opțiune nu poate fi intervenția de elecție [12, 38]. În conformitate

cu recomandările multor autori, la pacienții de peste 60 de ani este preferată suturarea perforației, ca intervenție mai puțin traumatizantă [4, 39, 40].

Riscul apariției complicațiilor

În perioada postoperatorie se determină un număr mare de complicații. De exemplu, incidența pancreatitei acute după rezecția gastrică este înregistrată la 2,3–19,6% din pacienți [41–45].

La majoritatea bolnavilor peste 60 de ani se dezvoltă sindromul CID, în legătură cu pierderea sângelui chiar nesemnificativă [46–49]. Conform datelor lui Stoliarov E.A. [50], la tineri în caz de pierderi de sânge cel puțin 20% din volumul circular sangvin practic lipsește riscul apariției sindromului CID.

Hipercoagulabilitatea este un mecanism de compensare naturală în hemoragii, în pierderi acute de sânge și riscul dezvoltării complicațiilor tromboembolice crește semnificativ pe fundalul aterosclerozei, cu crearea condițiilor pentru activarea permanentă a hemostazei vasculare și microcirculatorii [14, 51].

Losev R.Z. et al. și Fetiucov A.И. și coaut. [52, 53] consideră complicațiile tromboembolice cauza principală a morbidității și mortalității postoperatorii la pacienții vârstnici.

Potrivit lui Baeșco A.A. et al. [54], incidența tromboemboliei pulmonare (TEAP) cu o evoluție letală după o intervenție chirurgicală în MU variază între 0.2% și 0.7%. Diagnosticul intravital al TEAP a fost stabilit doar în 32% din decese din 803 pacienții supuși intervenției chirurgicale, a căror cauză de deces a fost TEAP.

Potrivit Institutului de Sănătate din SUA, în fiecare an la 1.200.000 de intervenții chirurgicale pe organele abdominale la pacienții cu vârsta de peste 40 de ani se înregistrează 600 de decese din cauza TEAP, totodată TEAP determină 10-21% din letalitatea intraspitalicească și 6-25% din mortalitatea postoperatorie [51, 55, 56].

Procesul de îmbătrânire provoacă perturbări în sistemul de hemocoagulare. Schimbarea indicilor involutivi de coagulare a sângelui în direcția creșterii activității procoagulante și intensității formării trombilor intravasculari, împreună cu modificările caracteristice în microcirculație la persoanele vârstnice, cu dereglarea imunității locale, duc la creșterea riscului de apariție a complicațiilor postoperatorii tromboembolice, ceea ce complică și mai mult sarcina chirurgului [57–60].

Există o multitudine de scoruri de prognostic, utilizate în prezent (unele dedicate strict unor categorii aparte de bolnavi), dar nici unul nu este dedicat bolnavilor vârstnici în general. Mai mulți autori au testat diverse tipuri de scoruri în cazul bolnavilor vârstnici, ajungând la concluzia, că cel mai bine adaptate sunt:

sistemul ASA, sistemul Reiss și sistemul POSSUM [61, 62]. Unii sunt de părere că aceste scoruri nu sunt perfect adaptate bolnavilor vârstnici, fiind necesară adăugarea unor noi parametri [61, 62]. Însă, pe măsură ce acestea devin din ce în ce mai complexe, sunt tot mai dificil de utilizat în practica curentă [3].

Conform lui Boey [63], letalitatea în ulcerul perforat depinde de următorii factori: șoc, tarele asociate grave, întârzierea tratamentului. Prezența unuia din factorii de risc duce la mortalitate în 10%, a doi factori – în 46%, a trei – în 100% cazuri.

Potrivit cercetătorului Larson [64], letalitatea în hemoragia din ulcerul cronic este mai înaltă la pacienții vârstnici, la bolnavii cu insuficiență poliorganică și în cazurile în care s-au transfuzat peste 5 unități de sânge.

Concluzii

Bolnavii vârstnici reprezintă și vor reprezenta în continuare, în proporție din ce în ce mai mare, un contingent important de persoane care se vor adresa serviciilor de chirurgie. O trăsătură importantă este faptul că jumătate din acești bolnavi se internează în condiții de urgență cu diverse complicații ale unor boli de bază, care se sumează tarelor asociate vârstei înaintate, producând dezechilibre majore pe un organism cu resurse limitate de compensare, făcând astfel mult mai dificilă activitatea decizională și terapeutică a chirurgului.

Tratarea cu succes a acestor bolnavi necesită o bună colaborare a chirurgului cu serviciul de anestezie, terapie intensivă și cu alți medici din diverse specialități.

Îmbunătățirea rezultatelor depinde cel mai mult de dezvoltarea sistemului sanitar, care să permită depistarea la timp a bolilor, evitându-se astfel apariția complicațiilor ce determină internarea în urgență, dar mai depinde și de creșterea nivelului educațional-sanitar al bolnavilor.

Bibliografie

1. Агзамов Ф.М., Тактика хирургического лечения больных язвенной болезнью пожилого и старческого возраста, осложненной кровотечением или перфорацией язвы. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва, 2008.
2. Y.-H. Su, C.-C. Yeh, C.-Y. Lee, et al., *Acute Surgical Treatment of Perforated Peptic Ulcer in the Elderly Patients*. Hepato-Gastroenterology, 2010; 57(104):1608–1613.
3. Tan K.Y., Chen C.M., Ng S.M.C., *Which octogenarians do poorly after major open abdominal surgery in our Asian population?* World J. Surg., 2006; 30(4):547–552.
4. Курбанов Ф.С., Авад Х.М., Балогланов Д.А., *Лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных пожилого и старческого возраста*. Анналы хирургии, 2009; 3:36–41.

5. Fu H.Y., Murata H., Kawano S., *QOL and the older people with peptic ulcer*. Nippon Rinsho, 2002; 60(8):1633–1638.

6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., *Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы*. РМЖ Болезни органов пищеварения, 2002; 4(1): 20–24.

7. Goldacre M.J., *Inflammatory bowel disease, peptic ulcer and diverticular disease as certified causes of death in an English population 1979-2003*, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008; 20(2): 96–103.

8. Лазебник Л.Б., *Хронические язвы у лиц пожилого возраста*. Гастроэнтерология, 2002; 1:84–86.

9. Dubois F., *New Surgical strategy for gastroduodenal ulcer: Laparoscopic approach*. World J. Surg., 2000, 14(3):270-276.

10. Druart M., Van Hee R., Etienne J., Cadière G., Giggot F., Legrand M., Limbosch J., Tugilimana M., Van Vyve E., Vibin E., Yvegrneaux J., *Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcer / a prospective multicenter clinical trial*, Surg. Endosc., 1997, 11(10):1017-1020.

11. Chou N.H., Mok K.T., Chang H.T., *Risk factors of mortality in perforated ulcer*. Eur. J. Surg., 2000; 166(2):149-153.

12. Агзамов Ф.М., Наумов Б.А., Яковченко А.В., *Выбор метода операции у больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией язвы (обзор литературы)*, Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2005; 5:89–92.

13. Levenstein S., *Commentary: Peptic ulcer and its discontents*, Int. J Epidemiology, 2002; 31(1):29-33.

14. Гостищев В.К., Евсеев М.А., *Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике*. Москва: Анта-Эко, 2005, 352 с.

15. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Уржумцева Г.А., Уракова Я.Ч., *Эндоскопический гемостаз с использованием фибринового клея при язвенном гастродуоденальном кровотечении у больных пожилого и старческого возраста*. Анналы хирургии, 2006; 4: 60–63.

16. Garcia-Gonzalez M., Lanas A., Santolaria S. et al., *The polymorphic IL-1B and IL-1RN genes in the aetio-pathogenesis of peptic ulcer*. Clin. Exp. Immunol., 2001; 125(3): 368-375.

17. Fujimura J., Haruma K., Hata J., Yamanaka H., Sumii K., Kajiyama G., *Quantitation of duodenogastric reflux and antral motility by color Doppler ultrasonography. Study in healthy volunteers and patients with gastric ulcer*. Scand. J. Gastroenterol., 1994; 29(10):897-902.

18. Савицкая О.Н., *Особенности течения и диагностики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста*. Проблемы геронтологии и гериатрии, 2000: 60-62.

19. Лазебник Л.Б., Соколова Г.Н., Черняев А.Л., *Хронические язвы у лиц пожилого возраста*. Гастроэнтерология, 2002; 1: 84-86.

20. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., Шептулин А.А., *Язвенная болезнь*. Руководство по гастроэнтерологии. Т.1. Под редакцией Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева. Москва, Медицина, 1995.
21. Мельничук Ю.С., *К вопросу заболеваемости и клинической картине язвенной болезни у лиц пожилого и старческого возраста*. Проблемы геронтологии и гериатрии, 2000; 25-27.
22. Kurata J.H., Nogawa A.N., *Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nosteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking*. J. Clin. Gastroenterol., 1997; 24(1): 2-12.
23. Weil J., Langman M., Wainwright P. et al., *Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Gut, 2000; 46(1):27-31.
24. Ивашкин В.Т., *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения*. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литера, 2003.
25. Полунина Т.Е., *Ятрогенные поражения гастродуоденальной области и печени, вызванные применением фармакотерапевтических средств в лечебных дозах*. Автореф. дис. д-ра мед. Наук, Москва, 2000.
26. Bulut O., Rasmussen Ch., Fischer A., *Acute Surgical Treatment of Complicated Peptic Ulcers with Special Reference to the Elderly*, World J. Surg., 1996; 20(5): 574-577.
27. Katz J., *The course of peptic ulcer disease*. Med. Clin. North Am., 1991; 75(4):831-840.
28. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., *Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста*. РМЖ, 1999; 7(16):56-62.
29. Скочилова О.Е., *Экспериментально-клиническое обоснование принципов лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений в пожилом и старческом возрасте*. Бюллетень сибирской медицины, 2008; 2: 56 – 58.
30. Калинин А.В., *Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия?* РЖГГК, 2008; 18(1): 59-68.
31. Кульчиев А.А., Елоев В.А., Сланов А.В. и др., *Отдаленные результаты традиционного хирургического лечения перфоративных пилородуоденальных язв в РСО-Алании*. Вестник хирургической гастроэнтерологии, 2009; 2:39-45.
32. Greenwald D.A., *Aging, the gastrointestinal tract, and risk of acid-related disease*. Am. J. Med., 2004; 6(117): 8-13.
33. Винник Ю. С., Сергеева Е. Ю., Аксютенко А. Н., Колесницкий О.А., Котиков А.Р., Петрушко С.И., Теплякова О.В., Бугрий В.И., *Осложненная гастродуоденальная язва в пожилом и старческом возрасте: анализ результатов паллиативных и радикальных вмешательств*. Хирургическая практика, 2011; 1:19- 27.
34. Гоер Я.В., Тутченко Н.И., Соломко А.В., Роцин Г.Г., *Дуоденогастральный рефлюкс после органосохраняющих операций по поводу осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки*. Клиническая хирургия, 1990; 8: 34-36.
35. Гостищев В.К., Евсеев М.А., *Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях*. Хирургия, 2007; 7: 7-11.
36. Лобанков В.М., *Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века*. Хирургия. 2005; 1:58-64.
37. Жанталинова Н.А., *Выбор хирургической тактики при гигантских язвах желудка и двенадцатиперстной кишки*. Хирургия, 2005; 12: 30-32.
38. Kang J.Y., Elders A., Majeed A., *Recent trends in hospital admissions and mortality rates for peptic ulcer in Scotland 1982-2002*. Alimentary Pharmacological Therapy, 2006; 24(1): 65-79.
39. Лелянов А.Д., Будрин В.А., Новиков А.С. и др., *Пути оптимизации лечения язвенной болезни у больных, перенесших ушивание перфоративной гастродуоденальной язвы*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2007; 5: 81-85.
40. Поташев Л.В., Семенов Д.Ю., Ушверидзе Д.Г., *Отдаленные результаты ушивания перфоративных пилородуоденальных язв*. Вестник хирургии, 2005; 5:40-42.
41. Зеленцовский Е.Б., *Сравнительная оценка методов лечения язвенной болезни*. Хирургия, 1984; 9:17-21.
42. Серова Л.С., Астахов В.Л., *Лечение язвенных желудочно-кишечных кровотечений в пожилом и старческом возрасте*. Вестник хирургии, 1996; 1: 30-33.
43. Филин В.И., *Острые заболевания и повреждения поджелудочной железы*. Л. Медицина, 1998; 285.
44. Кузнецов Н.А., Аронов Л.С., Харитонов С.В. и др., *Ранняя диагностика внутрибрюшных осложнений после оперативных вмешательств на желудке и двенадцатиперстной кишке*. Хирургия, 2003; 10:27.
45. Thompson J.S., Bragg L.E., Hodgson P.E., Rikkers L.F., *Postoperative pancreatitis*. Surg. Gynes. Obstet., 1988; 167(5): 377-80.
46. Макаревич Л.А., Левитан Б.Н., Панов А.А. и др., *Гемостаз у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением*. Межвуз. сборник научных трудов, Краснодар, 1988: 53-59.
47. Кормасов Е.А., *Значение тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в патогенезе язвенных гастродуоденальных кровотечений*. Вестник хирургии, 1992; 2: 26-29.
48. Langman M.S., *Problems in assessing pharmacologic treatment of acute upper gastrointestinal bleeding*. Hepatogastroenterology, 1990; 37(1):29-30.
49. Hunt P.S., *Surgical management of bleeding chronic peptic ulcer: A 10-year prospective study*. Ann. Surg., 1984; 199(1):44-50.
50. Столяров Е.А., Батаков Е.А., Дерненко В.С. и др., *Остановка кровотечения. Острая кровопотеря. Переливание крови*. Самара, 1999: 138с.

51. Баешко А. А., *Послеоперационные венозные тромбозно-эмболические осложнения: эпидемиология и профилактика. Ангиология и сосудистая хирургия*, 2001; 7(1):105-120.

52. Лосев Р.З., Чирков Ю.В., *Современные проблемы хирургической тактики при острых кровотечениях из гастродуоденальных язв. Вестник хирургии*, 1996; 6: 28-31.

53. Фетюков А.И., Гридина И.Г., *Причины летальности и послеоперационных осложнений у больных пожилого и старческого возраста. Вестник хирургии*, 1997; 4:127-129.

54. Баешко А. А., Крючок А. Г., Юшкевич В. А., Корсак С. И., *Послеоперационная тромбозно-эмболия легочной артерии. Хирургия: Научно-практический журнал им. Н.И.Пирогова*, 2000; 2:45-49.

55. Dehring D.J., Arens J., *Pulmonary thromboembolism: disease recognition and patient management. Anaesthesiology*. 1990; 73(1): 146-164.

56. Anderson F.A. Jr., Wheeler H.B., Goldberg R.J., Hosmer D.W., Patwardhan N.A.,

Jovanovic B., Forcier A., Dalen J.E., *A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study.* Arch. Intern. Med, 1991; 151(5):933-938.

57. Давыдовский Н.В., *Геронтология*. Москва, 1996, 189 с.

58. Бутенко Г.М., *Иммунитет при старении*. Междунар. мед. журнал. 1999; 5(2): 6-10.

59. Брискин Б.С., Лузина С.Н., Костюченко Л.Н., *Хирургические болезни в гериатрии*. Руководство для врачей. Москва, 2006, 336.

60. Manegold B., *Endoscopic hemostasis in stomach and duodenum*. Schweiz Rundsch Med. Prax., 1994, Jun 21; 83(25-26):772-776.

61. Roseano M., Calligaris L., Pozzetto B., Cibi N., Bortul M., *Evaluation of surgical risk in elderly patients: a review of 207 cases. Chir. Ital.*, 2002, Jul-Aug; 54(4):437-445.

62. Rix T.E., Bates T., *Pre-operative risk scores for the prediction of outcome in elderly people who require emergency surgery. World J. Emerg. Surg.*, 2007; 5(2):16.

63. Boey J., Choi, S.K.Y., Alagaratnam, T.T., Poon, A., *Risk stratification in perforated duodenal ulcers: a prospective validation of predictive factors. Ann. Surg.*, 1987; 205(1):22-26.

64. Larson G., Schmidt T., Gott J., Bond S., O'Connor C.A., Richardson J.D., *Upper gastrointestinal bleeding: predictors of outcome. Surgery*, 1986; 100(4):765-73.

Rezumat

Epidemiologia ulcerului peptic, după introducerea antagoniștilor receptorilor H₂ și inhibitorilor pompei de protoni, a fost schimbată esențial, însă numărul spitalizărilor din cauza perforației și hemoragiei a rămas constant. Majoritatea intervențiilor chirurgicale acute efectuate pentru ulcerul peptic complicat aparțin pacienților vârstnici, iar rata lor a rămas neschimbată sau a crescut.

Intervențiile chirurgicale de urgență pe abdomen se asociază cu o morbiditate și mortalitate înalte, în special la pacienții vârstnici, de aceea diagnosticul prompt și tratamentul timpuriu nu ar trebui să fie amânate. Autorul discută în privința etiologiei, patogenezei, simptomatologiei și metodelor de tratament al ulcerului gastroduodenal complicat la vârstnici în contextul revistei literaturii.

Summary

The epidemiology of peptic ulcer changed dramatically after the introduction of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors, but hospital admissions due to bleeding ulcers and perforations have remained constant. The majority of acute surgical procedures performed for complicated peptic ulcer occur in elderly patients, and this proportion either has remained unchanged or increased.

Emergency abdominal surgery is associated with high morbidity and mortality rates, especially in the elderly patients, but prompt diagnoses and treatment should not be delayed. The authors discuss the etiology, pathogenesis, symptoms and treatment of complicated gastroduodenal ulcers in the elderly with review of literature.

Резюме

Эпидемиология язвенной болезни резко изменилась после введения H₂-рецепторов и ингибиторов протонной помпы, но число госпитализаций в связи с перфорацией и кровотечением осталось неизменным. Большинство срочных операций по поводу осложненной язвенной болезни выполняются у пациентов пожилого возраста их частота осталась без изменений или растет.

Срочная абдоминальная хирургия связана с высокой заболеваемостью и смертностью, особенно у пожилых пациентов, поэтому диагностические и лечебные мероприятия не могут быть отложены. Автор представляет особенности этиологии, патогенеза, симптоматики и методов лечения осложненных гастродуоденальных язв у пожилых людей в контексте обзора литературы.

MANAGEMENTUL ÎN ULCERUL PERFORAT GIGANT

Elina Șor, asistent univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În pofida progreselor în tratamentul chirurgical al pacienților cu ulcer gastroduodenal, problema este departe de a fi rezolvată [1]. Un interes deosebit prezintă pacienții cu ulcere perforate gigante [1, 2].

Conform datelor literaturii de specialitate, dimensiunile gigante ale ulcerului (3 – 5 cm) se întâlnesc la 36,6-40,8% din pacienții spitalizați de urgență cu ulcer gastroduodenal [3-5]. Numărul acestora crește

treptat, iar rezultatele tratamentului sunt puțin îmbucurătoare [4, 6]. Mortalitatea în ulcerul gigant perforat atinge 40,5% [7-9,21]. Totodată, tactica chirurgicală a ulcerului gastroduodenal gigant perforat la moment nu este elaborată definitiv [2, 4, 6].

Aspecte istorice

Prima descriere a ulcerelor gigante este dataată cu 1931, când Brdiczka [10] a raportat despre particularitățile radiologice ale ulcerelor duodenale de dimensiuni mari. Timp îndelungat ulcerele gigante s-au caracterizat prin diagnosticarea dificilă la examenul radiologic baritat [11, 12], cu morbiditate și mortalitate ridicate [13 – 15]. Kirsh și Brendel [13] au examinat cu contrast de bariu 42 de cazuri de ulcere gigante și au constatat că doar 24 au fost corect diagnosticate. Cauza constă în faptul că dimensiunile mari ale craterului ulcerului pot fi confundate cu deformarea ușoară a duodenului. Actualmente, apariția și progresarea tehnologiilor endoscopice de evaluare a tractului digestiv au permis diagnosticarea timpurie și definitivă al acestor leziuni [1].

Dintre factorii etiologici de apariție a ulcerelor de dimensiuni mari, conform Newton et al. și Collen și coaut. [1, 16], rolul principal îl are utilizarea de lungă durată a preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Collen et al. au evaluat comparativ 184 de pacienți cu ulcere duodenale de dimensiuni standarde și gigante. Ei au descris că 53% din pacienții cu ulcere gigante au folosit AINS zilnic timp de o lună, față de numai 8% din cei cu dimensiuni standarde. Același studiu a analizat, de asemenea, aciditatea bazală, însă diferența semnificativă la pacienți cu ulcere de dimensiuni mari comparativ cu cele standarde nu a existat [16]. Conform datelor literaturii [1, 16, 17], H. Pylori participă la formarea ulcerului, însă nu influențează dimensiunile acestuia.

Clasificare

Timp îndelungat în literatura de specialitate nu exista un consens privitor la definiția perforației gigante în ulcerul perforat [2]. De regulă, perforația ulcerului duodenal nu depășește 1.0 cm, ceea ce oferă o posibilitate largă de alegere a tacticii chirurgicale [2]. Însă în descrierea perforațiilor largi (mari, gigante) opiniile diferiților autori sunt: mai mari de 1.0 cm [18, 19] sau cel mult 2.5 cm [20] în diametru.

În anul 2005, Gupta et al. [2] au propus o clasificare în trei grupe principale pe baza dimensiunilor perforațiilor duodenale:

- *perforații mici*, care sunt mai puțin de 1.0 cm în diametru – asigură rezultat bun în tratamentul chirurgical;
- *perforații mari*, cu dimensiunile între 1.0 cm și 3.0 cm;
- *perforații „gigante”*, ce depășesc 3.0 cm.

Tactica chirurgicală

Tehnicile chirurgicale utilizate în prezent în caz de ulcer perforat gigant nu întotdeauna sunt acceptabile, deoarece deseori există dificultăți tehnice și tactice la efectuarea intervențiilor chirurgicale [2, 4, 6]. În special, la suturarea perforației deseori se observă tăierea suturilor [2, 4, 6, 21]. Ca urmare, se dezvoltă insuficiența suturilor, cu dehiscenta parțială sau completă a stomacului sau a duodenului. La o parte de pacienți această complicație se dezvoltă spontan în momentul perforării ulcerului. Din cauza infiltrației inflamatoare perifocale în marea majoritate a ulcerelor gigante se dezvoltă stenoza porțiunii piloroduodenale. Dar suturarea perforației și mai mult provoacă creșterea stenozei [4, 6].

În lipsa oricărei definiții specifice și orientări în ceea ce privește gestionarea unor astfel de perforații mari / gigante în literatura de specialitate, diferiți autori recomandă variate opțiuni chirurgicale în baza experienței și cercetărilor proprii [2]. Cea mai clasică și des utilizată este metoda de omentoplastie cu „înfundarea” epiploonului în perforație, care a fost descrisă în premieră de Opel în 1901 și Cellan-Jones în 1929 [1], deși este, în mod eronat, atribuită lui Graham, care a descris utilizarea unei grefe libere de epiploon pentru închiderea perforației în 1937 [2]. Procedura a devenit „standardul de aur” pentru tratamentul acestor perforații, mai ales de dimensiuni mici [2]. Conform cercetărilor lui Gupta et al. [2] și Sharma și coaut. [20], rezultatele tratamentului cu utilizarea omentopexiei în perforații de dimensiuni mici și mari oferă rezultate statistic similare. Ratele de dehiscentă și mortalitatea din cele două grupuri după omentopexie rămân comparabile, astfel sugerând că această tehnică chirurgicală poate fi considerată ca metodă de alegere în toate perforațiile de dimensiuni până la 3.0 cm [2, 20].

Cu toate acestea, în caz de perforații gigante de duoden [2], cu defecte destul de mari, omentopexia poate fi considerată nesigură și există pericol de dehiscentă a suturilor în perioada postoperatorie [18, 19]. În literatura de specialitate sunt descrise, de asemenea, și alte opțiuni chirurgicale ce pot fi utilizate în ulcerul gastroduodenal perforat gigant și considerate necesare pentru închiderea adecvată a perforației, cum ar fi: gastrectomia parțială, gastrojejunostomia proximală, excluderea din pasaj etc. [2, 18-20].

Totodată, unele metode chirurgicale solicită mult timp și competență chirurgicală înaltă și nu pot fi disponibile în situații de urgență [2, 21, 22]. Asupra alegerii tacticii chirurgicale influențează, de asemenea, vârsta înaintată, tarele asociate, gravitatea stării preoperatorii a pacientului [2, 7-9, 21]. În astfel de situații critice, pentru un pacient grav, îndeosebi la bolnavi

cu vârsta înaintată, medicul trebuie să utilizeze intervențiile chirurgicale de urgență, care pot fi efectuate rapid, chiar și de către un chirurg general, mai puțin experimentat [21].

Concluzii

Intervenția chirurgicală pentru un ulcer perforat gigant gastroduodenal este condiționată de gravitatea stării preoperatorii a pacientului, de gradul extinderii peritonitei și tarelor asociate ale pacientului, cu potențial crescut de dezvoltare a complicațiilor severe în perioada postoperatorie timpurie. Prin urmare, managementul pacienților în perioada postoperatorie, la fel, necesită perfecționarea metodelor de terapie intensivă. Așadar, specificul evolutiv a maladiei, dificultățile în alegerea unei abordări chirurgicale adecvate și în gestionarea postoperatorie a pacienților cu ulcer gastroduodenal gigant perforat confirmă actualitatea problemei de tratare a acestora.

Bibliografie

1. Newton E.B., Versland M.R., Sepe T.E., *Giant duodenal ulcers*. World J. Gastroenterol., 2008, Aug 28; 14(32):4995-4999.
2. Gupta S., Kaushik R., Sharma R., Attri A., *The management of large perforations of duodenal ulcers*. BMC Surg., 2005; 25:5:15.
3. Маломан Е.Н., Унгурияну С.Н., Кирияк С.Е. и др., *Особенности клинического течения гигантских язв желудка и двенадцатиперстной кишки*. Сборник тезисов "Актуальные вопросы современной хирургии". Москва: Мораг-Экспо, 2000; 206-207.
4. Гадаборшев М.И., *Хирургическая тактика лечения больных с осложненными гигантскими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки*. Автореф. дис. докт. мед. наук., Ростов-на-Дону, 2005.
5. Eaden J. A., Robert-Tomson I.C., *Gastrointestinal: giant gastric ulcer*. J. Gastroenterol., 2001; 16(5): 573.
6. Петренко В.А., *Хирургическое лечение больных с перфорациями гигантских язв желудка и двенадцатиперстной кишки*. Автореф. дис. докт. мед. наук., Ростов-на-Дону, 2003.
7. Hermansson M., von Holstein C.S., Zilling T., *Surgical approach and Prognostic factors after peptic ulcer perforation*. Eur. J. Surg., 1999; 165:566-572.
8. Boey J., Choi K.Y., Alagaratnam T.T., Poon A., *Risk Stratification in Perforated Duodenal Ulcers. A Prospective Validation of Predictive Factors*. Ann. Surg., 1986; 205:22-26.
9. Rajesh V., Sarathchandra S., Smile S.R., *Risk factors predicting operative mortality in perforated peptic ulcer disease*. Tropical Gastroenterol., 2003; 24:148-150.
10. Brdiczka J.G., *Das Grosse ulcus duodeni in rontgenbild*. Fortschr Geb. Rontgenstr., 1931; 44: 177-181.
11. Freedman E., Goehring H.D., *Diagnostic errors in ulcerative lesions of the stomach and duodenum*. Am. J. Roentgenol. Radium Ther., 1940; 44: 48-58.
12. Elkin W.P., *Diagnostic problems in cases of large or giant duodenal ulcer*. Radiology, 1941; 37: 748-750.
13. Kirsh I.E., Brendel T., *The importance of giant duodenal ulcer*. Radiology, 1968; 91: 14-19.
14. Carmichael J.L., Tidwell O.K., *Giant duodenal ulcer: a case report and brief review of the literature*. Ala J. Med. Sci., 1970; 7: 385-387.
15. Lumsden K., MacLarnon J.C., Dawson J., *Giant duodenal ulcer*. Gut, 1970; 11: 592-599.
16. Collen M.J., Santoro M.J., Chen Y.K., *Giant duodenal ulcer. Evaluation of basal acid output, nonsteroidal antiinflammatory drug use, and ulcer complications*. Dig. Dis. Sci., 1994; 39: 1113-1116.
17. Bytzer P., Teglbjaerg P.S., *Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up*. Am. J. Gastroenterol., 2001; 96: 1409-1416.
18. Chaudhary A., Bose S.M., Gupta N.M., Wig J.D., Khanna S.K., *Giant Perforations of Duodenal Ulcer*. Ind. J. Gastroenterol., 1991, 10:14-15.
19. Karanjia N.D., Shanahan D.J., Knight M.J., *Omental patching of a large perforated duodenal ulcer: a new method*. Br. J. Surg., 1993, 80:65.
20. Sharma D., Saxena A., Rahman H., Raina V.K., Kapoor J.P., *Free Omental Plug: A Nostalgic Look at an Old and Dependable Technique for Giant Peptic Perforations*. Dig. Surg., 2000, 17:216-8.
21. Shyu J.F., Chen T.H., Shyr Y.M., Su C.H., Wu C.W., Lui W.Y., *Gastric body partition for giant perforated peptic ulcer in critically ill elderly patients*. World J. Surg., 2006; 30(12):2204-2209.
22. Blomgren L.G.M., *Perforated peptic ulcer: long term results after simple closure in the elderly*. World J. Surg., 1997; 21:412-415.

Rezumat

Ulcerale gastroduodenale gigante sunt rare. Ele pot apărea atât în duoden, cât și în stomac. Incidența raportată variază între 14 și 24% și este înaltă la vârsta înaintată. Utilizarea pe scară largă a metodelor endoscopice, introducerea antagoniștilor receptorilor H₂ și a inhibitorilor pompei de protoni, îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale au revoluționat diagnosticul, tratamentul și rezultatele terapeutice. Cu toate acestea, ulcerale peptice gigante sunt încă asociate cu o rată ridicată de morbiditate, de mortalitate și cu apariția complicațiilor.

Summary

Giant peptic ulcers are rare. They can occur both in the duodenum and stomach. The reported incidence varies between 14-24% and is common in older age group. The widespread use of endoscopy, the introduction of H-2 receptor blockers and proton pump inhibitors, and the improvement in surgical techniques all have revolutionized the diagnosis, treatment and outcome of this condition. Nevertheless, giant peptic ulcers are still associated with high rates of morbidity, mortality and complications.

Резюме

Гигантские размеры язвы редкое явление. Они могут возникнуть как в области двенадцатиперстной

кишки, так и в желудке. Заболеваемость колеблется в пределах 14-24% и часто встречается в пожилом возрасте. Широкое использование эндоскопии, введение блокаторов H_2 рецепторов и ингибиторов протонной помпы, а также улучшение и усовершенствование хирургических методов произвели революцию в диагностике, лечении и исходе этого заболевания. Тем не менее, гигантские язвы по-прежнему связаны с высокими показателями заболеваемости, смертности и осложнений.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL PANCREATITEI ACUTE

Virgiliu Vovc, doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Pancreasul este situat în partea superioară a abdomenului. Rolul său este, pe de o parte, să secrete insulină, iar pe de altă parte, să elibereze enzime necesare digestiei. În mod normal, aceste enzime trebuie să fie inactive până când ajung în stomac. Însă atunci când bila nu funcționează la parametri normali, acestea se activează înainte de a ajunge în stomac și încep să digere țesutul pancreatic.

Prin urmare, pancreasul intră într-un proces de degradare. În peste 80% din cazuri, pancreatita acută apare pe fundalul afecțiunilor biliare. De aceea, atunci când o persoană este diagnosticată, de exemplu, cu litiază biliară (pietre la vezica biliară), se recomandă tratamentul chirurgical pentru a îndepărta pietrele [1]. În caz contrar, litiaza biliară degenerează, în timp, în pancreatită acută.

Pancreatita acută (PA) este procesul inflamator acut al pancreasului, care poate rămâne localizat la nivelul glandei sau se extinde variabil la țesuturile peripancreatice retrope-ritoneale și la organele situate la distanță de loja pancreatică, fiind un model de imunoinflamație locală și sistemică acută, al cărui spectru clinic cuprinde sindromul de răspuns inflamator sistemic, septicemia și insuficiența multiplă de organe [2].

Pancreatita acută mai poate surveni și pe fundalul consumului excesiv de alcool și de alimente bogate în grăsimi. Dacă tratamentul se aplică timpuriu, în 80% din cazuri pancreatita acută evoluează favorabil. Însă în 20% din cazuri boala are o evoluție severă, degenerând în pancreatită necrotico-hemoragică, și duce, inevitabil, la deces [3, 4].

Materiale si metode

Studiul a fost efectuat în baza analizei revistelor de specialitate privind domeniul cercetării și aprecierii

valorii diagnosticului imagistic în determinarea severității și extinderii procesului inflamator în patologia pancreatică acută. În articol este discutată ponderea relativă în diagnosticul imagistic al afecțiunii pancreatice acute a *radiografiei abdominale convenționale, tomografiei computerizate, ecografiei abdominale* și investigației prin *rezonanță magnetică*.

Rezultate și discuții

Potrivit Simpozionului internațional cu privire la pancreatita acută din 1992, această patologie este definită ca un proces inflamator acut al pancreasului, cu implicarea variabilă de țesuturi regionale sau sisteme de organe de la distanță [5].

Pancreatita acută este clasificată în forma ușoară și forma severă. Forma ușoară este asociată cu disfuncție minimă de organ. Forma severă de pancreatită acută este asociată cu necroză pancreatică și poate duce la insuficiență de organe și / sau complicații locale. Complicațiile locale includ colecții lichidiene, formarea de pseudochist, abces, necroza pancreatică, hemoragie, tromboză venoasă și formarea de pseudoaneurism.

Un pseudochist este definit ca o colecție de suc pancreatic, acoperită de o membrana fibroasă sau de țesut de granulație. Acesta nu dispune de o capsulă adevărată epitelială și de multe ori comunică cu ductul pancreatic. Un abces pancreatic reprezintă o colecție circumscrișă de puroi intraabdominală. Dezvoltarea atât a unui pseudochist, cât și a unui abces pancreatic, de obicei, necesită 4 sau mai multe săptămâni de la debutul clinic inițial al pancreatitei acute. Necroza pancreatică reprezintă zone focale sau difuze ale parenchimului pancreatic neviabil, este de obicei asociată cu necroza țesutului peripancreatic. Necroza se dezvoltă de obicei timpuriu în cursul pancreatitei acute.

Diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute sunt probleme complexe. Fără cunoștințe privind clasificarea și opiniile actuale ale altor experți despre această boală, radiologul nu poate fi un partener sigur în această echipă. Cu toate acestea, medicul-radiolog are o poziție foarte importantă, „mulțumită”, în primul rând, tomografiei computerizate în diagnosticul acestei boli și posibilităților oferite de tratamentul miniinvaziv al complicațiilor timpurii și tardive ale acestei boli. Un punct de cotitură în diagnosticarea pancreatitei acute a fost marcat de clasificarea Balthazar și stabilirea mai apoi a CTSI (indexul de severitate a bolii pe baza constatărilor CT), propus de asemenea de Balthazar [6].

Pancreatita acută este o boală potențial severă, cu o morbiditate și o mortalitate ridicate. Istoria pancreatitei acute este caracterizată de un tablou clinic ce variază de la o boală ușoară și autolimitare la o formă

necrozantă, cu diverse complicații severe și potențial letale. Utilizarea unui diagnostic timpuriu și de încredere în detectarea țesutului necrotic pancreatic permite ca tratamentul adecvat de susținere să fie inițiat înainte de debutul complicațiilor, cum ar fi infecții ale țesutului necrotic pancreatic sau insuficiența multiplă de organ. CT contrast îmbunătățită este în prezent standardul de aur pentru evaluarea pancreatitei acute și a complicațiilor sale [7]. Utilizând examenul CT noncontrast, se pot demonstra colecțiile lichidiene, dar nu se poate evalua gradul de necroză pancreatică sau complicațiile vasculare.

CT contrast îmbunătățită poate ajuta la detectarea aproape a tuturor complicațiilor majore abdominale ale pancreatitei acute, cum ar fi colecții lichidiene, pseudochisturi, abcese, tromboză venoasă și pseudochisturi. În plus, examenul CT îmbunătățit cu substanță contrastantă poate fi folosit pentru a ghida procedurile percutane / intervenționale, cum ar fi cele de diagnostic, de fin-aspirație sau plasarea unui cateter. CT contrast îmbunătățită poate fi efectuată pacienților cu afecțiuni severe, inclusiv celor intubați. În sfârșit, examenul prin tomografie computerizată cu substanță contrastantă poate fi folosit ca un indicator de prognostic al severității pancreatitei acute.

Alte modalități de tratare a imaginii pancreatice sunt examenul ecografic, IRM și angiografia. Ecografia este utilizată pentru evaluarea pancreatitei acute, dar este frecvent un examen incomplet, mai ales la pacienții critici, neputând oferi o imagine completă a întregii glande și a spațiilor peripancreatice. Ecografia este utilă în detectarea colecțiilor fluide, litiazei veziculare, dilatării căii biliare principale și, ocazional, pentru descoperirea altor patologii. Cu toate că specificitatea este scăzută, ecografia este recomandată ca examinare inițială tuturor pacienților suspecți de pancreatită acută și poate fi repetată de câte ori condițiile clinice o impun. Deși potențialul este limitat, ecografia are indicații specifice în evaluarea pacienților cu pancreatită acută cunoscută sau suspecți de aceasta: evaluarea bolnavilor cu formă blândă, edematoasă, care răspund rapid la terapia conservatoare, suspecți de pancreatită biliară cu evoluție blândă, monitorizarea în timp a celor, care au avut colecții fluide, pseudochisturi sau abcese [8].

Aceste limite ale metodei, la care se adaugă superioritatea netă a tomografiei computerizate în diagnostic, precum și posibilitatea acesteia de a fi folosită ca metodă terapeutică, au făcut ca ecografia să rămână pe un plan oarecum secundar în explorarea bolnavilor cu pancreatită acută severă. Datorită accesibilității mai mari decât a CT, precum și prin datele utile tomografistului, atunci când se apelează la CT,

ecografia rămâne categoric indicată ca primul examen imagistic.

Eficacitatea de diagnostic a IRM-ului este comparabilă cu cea a CT-ului contrast îmbunătățită, deși examenul IRM este mult mai scump, mai puțin accesibil, iar monitorizarea pacienților este mult mai complicată prin tehnicile IRM [9].

CT și ecografia sunt modalitățile de elecție în diagnosticare, fin-aspirație percutanată, drenaj al colecțiilor lichidiene. Diagnosticul prin fin-aspirație se efectuează pentru a distinge pseudochisturile pancreatice infectate de pseudochisturile neinfectate și pentru a diferenția abcesul pancreatic de zonele de necroză infectate. Aspirațiile ar trebui să fie trimise la laborator, unde trebuie efectuate examinări ale culturilor colectate prin colorația gram și ulterior aerobe, anaerobe și fungice.

Utilitatea CT contrast îmbunătățită este limitată pentru pacienții alergici la substanța contrastantă ce urmează a fi introdusă intravenos sau la cei cu insuficiență renală [10]. Bolnavii cu formă severă de pancreatită acută de multe ori necesită multiple scannări pentru a evalua progresele și / sau complicațiile posibile. Aceasta presupune doze semnificative de radiații.

În plus, CT contrast îmbunătățită este mai puțin sensibilă decât ecografia în detectarea calculilor din ducturile biliare – o cauză comună a pancreatitei acute. Prin urmare, în cazul în care calculii biliari nu sunt determinați prin examenul CT, este necesară ecografia pentru a documenta prezența sau absența acestora.

Radiografia toracică efectuată în primele 24 de ore de la internare poate fi un factor util de predicție a severității pancreatitei acute (pleurezie, atelectazie). Radiografia toracică și abdominală pe gol rămân indicate în caz de urgență și pentru excluderea abdomenului acut chirurgical.

Alte tehnici, ca, de exemplu, angiografia, tranzitul baritat gastroduodenal, scintigrafia, fistulografia sau irigografia, sunt folosite pentru rezolvarea altor probleme de evaluare specifică a sistemului vascular pancreatic și peripancreatic, a patologiei organelor din vecinătate, cu sau fără afectare cunoscută, când există probleme de diagnostic diferențial sau atunci când sunt necesare informații anatomice precise pentru evaluarea colecțiilor fluide acute sau a pseudochisturilor.

Concluzii

Studiul efectuat a demonstrat că diagnosticul corect al pancreatitei acute trebuie definitivat în primele 48 de ore de la internare. În caz contrar, amânarea tratamentului de urgență în favoarea unor investigații complete poate duce la „catastrofe” intraabdominale. Cu toată specificitatea scăzută, ecografia este reco-

mandată ca metodă de examinare inițială la toți pacienții suspecți de pancreatită acută și poate fi repetată de câte ori condițiile clinice o impun. Valoarea ei este limitată adesea de ileusul dinamic însoțitor pancreatitei acute, prin gazele acumulate intestinal.

Tomografia computerizată helicală este metoda curentă, cu un protocol bine stabilit de obținere a unor imagini de înaltă performanță în pancreatita acută. Rolul cel mai important ce-i revine este acela de a depista prezența necrozelor pancreatice, a colecțiilor lichidiene, abceselor, modificărilor de la nivelul sistemului vascular, biliar sau ale tractului gastro-intestinal, precum și cele ale organelor parenchimatoase – ficat, splină, rinichi, plămâni.

IRM rămâne o tehnică alternativă de ajutor pentru clinician în stadializarea pancreatitei acute, stabilirea unui diagnostic corect și a momentului operator optim. Potențialul tehnicilor moderne IRM promite mult, dar raportul cost clinic/rezultate rămâne a fi probat.

Bibliografie

1. Lee S.P., Nicolls J.F., Park H.Z., *Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis*. N. Engl. J. Med., 1992; 326: 589-593.
2. Constantinescu C., Puiu R., Straja D., *5-fluoruril (ftorafur) in the treatment of acute pancreatitis. Indications for and efficacy of its use*. Rev. Med. Internă., 1989; 41 (5): 443-448.
3. Malledant Y., Tanguy M., Seguin P., *Pancreatitis aiguës graves, Actualités en réanimation et urgencies*. 2000: 155-168.
4. Bryce Taylor, *Acute pancreatitis in the critically ill, Principles of Critical Care*, edited by J. Hall, G. Schmidt, L. Wood, 1998: 1269-1277.
5. Bradley E.L., *A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992*. Arch. Surg., 1993; 128: 586-590.
6. Válek V., Kala Z., Díte P., *Role of imaging methods in diagnosis of acute pancreatitis*. Dig. Dis., 2010; 28(2):317-323.
7. Wolf R., Ploeg R., Gooszen H., van der Jagt E., *Diagnostic imaging in acute pancreatitis*. Ned. Tijdschr. Geneesk., 2001, Oct 13; 145(41):1964-1970.
8. Steer M.L., Saluja A.K., *Ethiology and pathogenesis of acute pancreatitis*. Beger H.G., Buchler M.W., Malferttheiner P. (Eds). Standards in pancreatic surgery. Springer-Verlag, Berlin; 1993:13-24.
9. Saifuddin A., Ward J., Ridgway J., Chalmers A.G., *Comparison of MR and CT scanning in severe acute pancreatitis; initial experiences*. Clin. Radiol., 1993; 48(2): 111-116.
10. Foitzik T. și colab., *Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat*. Gastroenterology, 1994; 106: 207-214.

Rezumat

Tratamentul pacienților cu pancreatită acută se bazează pe evaluarea inițială a severității bolii. Forma severă a maladiei se dezvoltă la 20% -30% din toți pacienții diagnosticați cu pancreatită acută. În timp ce examenul fizic și investigațiile de laborator sunt adesea nespecifice, examenul prin tomografie computerizată cu substanță contrastantă a evoluat ca modalitate imagistică de primă linie în precizarea diagnosticului în cazul pancreatitei acute, în aprecierea schimbărilor morfologice pancreatice locale și a gradului de extindere a necrozei pancreatice.

Summary

Treatment of patients with acute pancreatitis is based on the initial assessment of disease severity. Severe pancreatitis occurs in 20%–30% of all patients with acute pancreatitis. Early staging is based on the presence and degree of systemic failure (cardiovascular, pulmonary, renal) and on the presence and extent of pancreatic necrosis. Individual laboratory indexes (markers of pancreatic injury, markers of inflammatory response), while promising, have not yet gained clinical acceptance. Contrast material-enhanced computed tomography is used in addition to help evaluate local pancreatic morphology and the presence and extent of pancreatic necrosis.

Резюме

Лечение больных с острым панкреатитом основано на первоначальной оценке тяжести заболевания. Тяжелый панкреатит встречается у 20%-30% всех пациентов с острым панкреатитом и характеризуется длительным клиническим течением, полиорганной недостаточностью и панкреонекрозом. Индивидуальные лабораторные анализы до сих пор не получили клинического принятия. В то время как физическое обследование и лабораторные исследования часто неспецифичны, компьютерная томография развилась как исследование первой линии в радиологии для установления диагноза у пациентов с острым панкреатитом

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL APENDICITEI ACUTE

Virgiliu Vovc, doctorand
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Apendicele vermiform (*appendix vermiformis*) sau simplu – „apendicele” – este un segment rudimentar al intestinului gros, transformat în organ limfoid. El este implantat în cec la 2-3 cm sub vărsarea ileonului și are forma unui tub cilindroido-conic sau fusiform. Rareori are direcție rectilinie; de cele mai multe ori descrie o ansă cu concavitatea medială, este spiralat, flexuos. Are o lungime variabilă între 6 și 12 cm și un diametru de 5-8 mm [1].

La făt și nou-născuți, apendicele prelungește în jos fundul cecului și abia pe la vârsta de 5 ani dobândește forma și poziția sa definitivă. Forma fetală se poate păstra și la adult (2-3% din cazuri).

Apendicele vermiform este situat în fosa iliacă dreaptă, în loja cecală, împreună cu cecul. El îl va urma pe acesta în diferitele lui poziții (normală, înaltă, joasă, ectopică). În afară însă de situația lui determinată de poziția cecului, apendicele poate lua poziții variate și față de cec, dar, oricare ar fi direcția sa, punctul lui de inserție este totdeauna același: se găsește la 2-3 cm sub deschiderea ileonului în cec și este marcat la exterior prin întâlnirea celor trei tenii musculare (acestea, și mai ales tenia liberă, servesc drept călăuză chirurgului la reperarea bazei apendicelui).

Nu există nici o regulă certă cu privire la poziția apendicelui vermiform, dar se crede că poziția lui este strâns legată de dezvoltarea cecului. Unii cercetători susțin că poziționarea retrocecală și cea retrocolică sunt mai frecvente.

Potrivit lui Wakeley, pozițiile apendicelui vermiform sunt după cum urmează: (a) retrocecal și retrocolic trece retroperitoneal în spatele cecului și colonului ascendent și este cel mai frecvent tip de poziționare (60%), (b) pelvic (30%), (c) tipul splenic sau ileal: apendicele trece în sus și medial în fața sau în spatele părții terminale ileale (pre- sau postileal) (12%), (d) subcecal și paracolic (2%), (e) tipul midinguinal, foarte rar apendicele este poziționat în jos pe verticală (figura 1) [2].

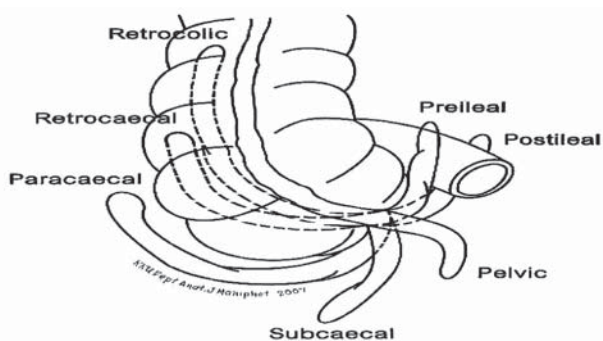


Figura 1. Tipurile de poziționare a apendicelui vermiform [2].

După studiile lui Agur și Dalley referitoare la tipurile de localizare a apendicelui vermiform, acestea au fost repartizate în modurile prezentate în figura 2.

Afectarea inflamatorie acută septică sau aseptică a apendicelui cecal poartă denumirea de *apendicită acută* – cea mai frecventă urgență chirurgicală abdominală. Această afecțiune apare deseori la vârste cuprinse între 10 și 30 de ani, dar apariția acesteia este posibilă la orice vârstă, fiind cunoscute și cazuri cu

manifestări particulare la bolnavii vârstnici (formele pseudotumorală sau pseudoocluzivă). Odată pornit procesul inflamator, acesta nu poate fi stopat medicamentos, tratamentul fiind doar chirurgical.

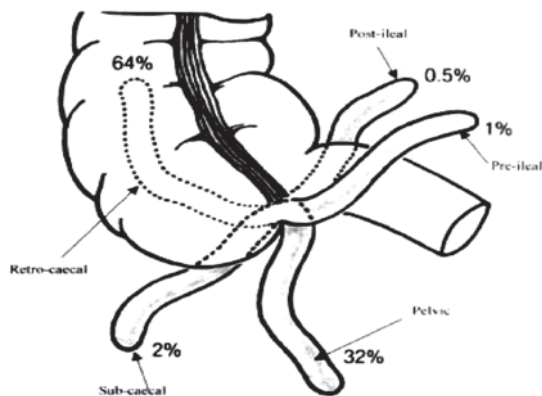


Figura 2. Diferite poziționări ale apendicelui vermiform (după Agur și Dalley, 2005).

Procesul inflamator apendicular acut debutează cu congestie și edem și poate evolua până la gangrenă, cu perforație și peritonită localizată sau generalizată, sau poate evolua spre cronicizare, după remiterea sub tratament conservator a puseului acut, cu apariția de leziuni degenerative în grosimea peretelui apendicular.

Materiale și metode

Studiul a fost efectuat în baza analizei revistelor de specialitate cercetării și a aprecierii valorii diagnosticului imagistic în stabilirea diagnosticului de apendicită acută. În articol este discutată ponderea relativă în diagnosticul imagistic a pacienților suspecți de apendicită acută a radiografiei abdominale convenționale, tomografiei computerizate, ecografiei abdominale, scintigrafiei abdominale și investigației prin rezonanța magnetică.

Rezultate și discuții

Apendicita acută este o condiție comună chirurgicală, care de obicei se soluționează cu intervenții chirurgicale timpurii, și este asociată cu o morbiditate și mortalitate scăzute. Aproximativ 250000 de apendectomii se efectuează anual în Statele Unite ale Americii. Cu toate acestea, unii pacienți pot avea simptome atipice și constatările fizice pot duce la o întârziere de diagnostic și la apariția complicațiilor. O problemă majoră în stabilirea diagnosticului greșit în urma examenului fizic al pacientului sunt poziționările atipice ale apendicelui. De fapt, după unele date, doar în 15-20% cazuri apendicele este poziționat normal.

O mare parte dintre incertitudinile în diagnostic apar la femeile de vârstă fertilă și la pacienții cu prezentări atipice. Durerile în regiunea superioară a abdomenului pe dreapta pot simula adesea o patologie

acută a vezicii biliare, a ficatului, ducturilor biliare, a rinichiului drept și a tractului urinar pe dreapta. Consecințele unei apendicectomii negative includ dezvoltarea de aderențe intraabdominale, efecte adverse cauzate de anestezie, supracost și efecte negative asupra calității vieții ulterioare a pacientului în urma intervențiilor chirurgicale inutile. Rata de complicații după o apendicectomie negativă poate fi mai mare ca 6% și cazurile de reoperare ajung la aproximativ 2%.

Înainte de anul 1980, radiografiile abdominale și clisma baritată au fost metodele primare radiologice utilizate în diagnosticul apendicitei acute. Pe filmele radiologice plane, prezența unui apendicolit este semnul cel mai specific, dar este rareori observat. În urma unei examinări prin clisma cu bariu, umplerea incompletă a apendicelui indică inflamația acestuia.

Radiografiile abdominale sunt normale la majoritatea pacienților cu apendicită acută și nu ar trebui să fie obținute de rutină. Un apendicolit este semnul cel mai specific determinat pe filmele radiologice plane, dar este observată la doar 10% din pacienții cu apendicită. Dezavantajele clisimei cu bariu sunt incidența ridicată a nondiagnosticelor, expunerea la radiații, sensibilitate insuficientă și invazivitate. Aceste dezavantaje fac clisma cu bariu un examen de screening slab, pentru a fi utilizat de către departamentele de urgență.

Îmbunătățirea continuă a tehnologiei imagistice, tehnica și interpretarea care au fost realizate în ultimii ani au crescut substanțial acuratețea metodelor imagistice în aprecierea diagnosticului de apendicită acută. Din 1986 examenul ecografic și după anul 1990 examenul CT au fost acceptate ca tehnici de imagistică primare pentru apendicita acută, în virtutea capacității lor de a reda imagini directe ale apendicelui, țesutului periapendicular adiacent și intestinului.

Ecografia cu presiune gradată a cadranelor inferioare abdominale (RLQ) s-a dovedit a fi o examinare folositoare, deoarece această tehnică are o siguranță și o precizie înalte (aproximativ 90%) în diagnosticul de apendicită acută [3]. Avantajele ecografiei includ lipsa de expunere la radiații, este noninvazivă, prezintă un timp scurt de achiziție, potențial înalt pentru diagnosticul altor cauze de durere abdominală, în special în subgrupul de pacienți care include femeile de vârstă fertilă. Mai mulți autori sugerează că ecografia ar trebui să fie metoda imagistică de primă linie în examinarea femeilor gravide, copiilor și adolescenților, deoarece examenul imagistic de expunere este nedorit în aceste grupe.

Tomografia computerizată joacă un rol mare în clarificarea tabloului clinic la pacienții cu diagnostic presupus de apendicită acută și cunoaște o dezvoltare

mai evidentă în ultimul deceniu. CT a fost popularizat la sfârșitul anilor 1990, după publicarea unui studiu prospectiv care a sprijinit utilizarea de rutină a CT cu administrare de substanță de contrast perrectală. Acest studiu a constatat că CT a avut o corectitudine de 98% în diagnosticarea apendicitei acute, deși această tehnică nu era frecvent utilizată [4].

Ong E.M. și col. [5] vorbește despre pacienții cu apendicită acută retrocecală ce au acuzat dureri în etajul abdominal superior pe dreapta. Tomografia computerizată a identificat corect diagnosticul de apendicită retrocecală și inflamații ale retroperitoneumului în toate cazurile. În plus, abcesele din spațiul retrocecal și colecțiile subhepatice au fost, de asemenea, demonstrate. Constatările chirurgicale au confirmat prezența de apendicită și extensiile sale retroperitoneale. Aceste date demonstrează utilitatea tomografiei computerizate în diagnosticarea pacienților cu apendicită acută retrocecală ascendentă, excluzând alte patologii inflamatorii ce pot imita diagnosticul de apendicită acută [5].

Alte examene radiologice avansate, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), scintigrafia și investigația Doppler, au fost utilizate în diagnosticul de apendicită acută cu o precizie de diagnosticare de aproximativ 91-95%. Însă IRM și scintigrafia în apendicita acută nu au un rol practic. Examenul scintigrafic determină administrarea unui radionuclid, care are perioadele lungi de achiziție (aproximativ 5 h) și metoda nu este disponibilă în majoritatea instituțiilor medicale.

Avantajele IRM-ului se sumează la o mai bună vizualizare a apendicelor anormale și a proceselor inflamatorii adiacente, vizualizarea apendicelui într-o localizare atipică, delimitarea patologiei, independența operatorului și ușurința de examinare a pacienților obezi. IRM-ul, în mod similar examenului CT, poate demonstra gradul de infiltrare inflamatorie. Dezavantajele examenului IRM includ costul ridicat al investigației, utilizarea substanței de contrast pe cale intravenoasă, cerința ca pacienții să coopereze pe deplin, dificultatea de examinare a pacienților claustrofobi, incapacitatea de a observa un apendicolit în lumen (o constatare importantă în apendicita acută) și incapacitatea de a diferenția gazul de un apendicolit în caz de perforare.

Decizia de a recurge la examenul ecografic sau la CT la pacienții suspecți cu apendicită acută depinde de preferința instituției și aparatul disponibil, deși vârsta pacientului, sexul și starea sa sunt factori importanți care influențează decizia. Examenul ecografic și examenul CT au valoare similară de diagnostic pentru a detecta un diagnostic alternativ la un pacient la care se suspectă apendicita acută.

Balthazar și col. au arătat că examenul CT este superior celui ecografic în diagnosticul de apendicită acută. Totuși, examenul ecografic este rapid, sigur, ieftin și neinvaziv, nu necesită substanță de contrast sau pregătirea pacientului. Un dezavantaj semnificativ al examenului ecografic este că acesta depinde de operator [6, 7]. Peristaltismul intestinal, pulsațiile arterei iliace (atunci când este aproape de apendice), respirația profundă a pacienților necooperativi și dificultatea de a menține sonda în aceeași locație pentru o lungă perioadă de timp sunt dezavantajele examenelor ecografice și Doppler în detectarea vascularizației apendicelui.

Dezavantajele examenului CT sunt expunerea la radiații, potențialul de reacții anafilactoide dacă este necesară administrarea de substanță contrastantă intravenoasă, timpul lung de pregătire în cazul în care este folosită substanța contrastantă pe cale orală, și disconfortul pacientului, dacă este utilizat contrastul rectal.

Concluzii

Studiul efectuat a permis identificarea consecutivității aplicării opțiunilor de diagnostic imagistic la pacienții cu pancreatită acută. Am demonstrat faptul că tomografia computerizată asigură o exactitate a diagnosticului superioară în comparație cu alte metode. Însă metoda de primă linie pentru examinarea femeilor însărcinate cu diagnostic presupus de pancreatită rămâne a fi în continuare ecografia abdominală.

Bibliografie

1. Jecu A., *Patologia chirurgicală a apendicelui*. N. Angelescu, editor. Tratat de Patologie Chirurgică. București: Ed. Medicală, 2001, p. 1595-1615.
2. Wakeley C.P.G., *The position of the vermiform appendix as ascertained by an analysis of 10,000 cases*. J. Anat., 1933; 67: 277-283.
3. Савельев В.С., Петухов В.А., Савчук Б.Д., *Острый аппендицит. Руководство по неотложной хирургии*. Под ред. Савельева В.С., Москва: «Триада-Х», 2004, 153-208.
4. Musunuru S., Chen H., Rikkers L., Weber S., *Computed Tomography in the Diagnosis of Acute Appendicitis: Definitive or Detrimental?* J. Gastrointest. Surg., 2007; 11:1417-1422.
5. Ong E., Venkatesh S., *Ascending retrocecal appendicitis presenting with right upper abdominal pain: utility of computed tomography*. World J. Gastroenterol., 2009, Jul 28; 15(28):3576-3579.
6. Weston A., Jackson T., Blamey S., *Diagnosis of appendicitis in adults by ultrasonography or computed tomography: a systematic review and meta-analysis*. Int. J. Technol. Assess. Health. Care, 2005; 21:368-379.
7. Terasawa T., Blackmore C.C., Bent S., Kohlwes R.J., *Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents*. Ann. Intern. Med., 2004; 141:537-546.

Rezumat

“Abdomenul acut nontraumatic” este sindromul cel mai des întâlnit în departamentul de urgență, iar apendicita acută rămâne cea mai comună cauză de abdomen acut. Până la 30% dintre pacienții suspecți de apendicită acută prezintă semne și simptome atipice. Există multe alte patologii care imită aceleași simptome ca și apendicita acută. Procentul de apendicectomii inutile în urma unor simptome fals-pozitive de apendicită acută este în creștere. Efectuarea unui examen prin tomografie computerizată înainte de intervenția chirurgicală de apendicectomie planificată poate reduce semnificativ procentul de apendicectomii inutile.

Summary

The nontraumatic acute abdomen is one of the most common presentations to the emergency room, with appendicitis being one of the most common causes of the acute abdomen. Up to 30% of patients suspected of having acute appendicitis will present with atypical signs and symptoms. There are many conditions that mimic acute appendicitis. The percentage of unnecessary appendectomies that result from a clinical false-positive diagnosis of appendicitis. The use of computed tomography (CT) before planned surgery has decreased the negative appendectomy rate for patients with suspected acute appendicitis. Recognition of the typical and atypical CT signs of appendicitis is important to optimize the diagnosis yield of the examination. Visualization of an appendix with normal characteristics is the most important finding to exclude appendicitis.

Резюме

Нетравматический острый живот является одним из наиболее распространенных презентаций в отделении неотложной помощи, а острый аппендицит является одним из наиболее распространенных причин острого живота. До 30% пациентов с подозрением на острый аппендицит представляют нетипичные признаки и симптомы. Есть много патологий, которые имитируют острый аппендицит. Процент ненужной аппендектомии растет в результате клинического ложноположительного диагноза аппендицита. Использование компьютерной томографии до планируемой операции сократило отрицательные устраниения аппендицита у пациентов с подозрением на острый аппендицит.

LITOTRIȚIA EXTRACORPOREALĂ CU UNDE DE ȘOC (ESWL) ÎN TRATAMENTUL CALCULILOR RENOURETERALI

Emil Ceban, dr. în med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Urolitiaza ocupă un loc important în structura maladiilor urologice, datorat frecvenței sale crescute,

recidivelor și urmărilor nefaste pe care le poate provoca. Litiaza reduce durata medie de viață de la 5% până la 20% din bolnavi, iar recidivele sunt depistate în 50-67% de cazuri [18, 25].

Actualmente în Republica Moldova această maladie este pe primul loc în structura maladiilor din clinicile urologice [6]. Este bine cunoscut faptul că urolitiaza afectează preponderent persoanele de vârstă productivă, fiind foarte rară la bătrâni și copii, având o frecvență de peste 70% la pacienții cu vârsta de 20-50 de ani, fapt care duce la pierderea capacității de muncă [13]. După datele unor autori [7, 29], 8,9% din bărbați și 3,2% din femei pe parcursul vieții suportă urolitiaza. Frecvența patologiei, particularitățile clinice în aspectul deplin, posibilitatea complicațiilor ce pot surveni, dificultățile ce apar în procesul diagnosticului și tratamentului accentuează necesitatea studierii de mai departe a problemelor ce țin de urolitiază [23, 31].

În literatura de specialitate sunt descrise mai multe metode de tratament al litiazei urinare, printre care sunt cele chirurgicale, conservative, endoscopice, laparoscopice, robotice și litotriția extracorporală cu unde de șoc (ESWL). Tratamentul urolitiază în ultimii ani este permanent perfecționat, datorită implementării diverselor metode noi, printre care sunt: litotriția extracorporală cu unde de șoc, endourologia înaltă și cea joasă, nefrolitotomia percutană (NLP), pielolitotomia laparoscopică transperitoneală și retroperitoneală, cea robotică [4]. ESWL din anul 1991 este implementată și în Republica Moldova. Această metodă a schimbat radical concepțiile și strategia specialiștilor privind managementul tratamentului litiazei urinare [6, 20, 22]. După datele unor autori, ea este prima dintre metodele de alternativă în tratamentul calculilor renouretali [15, 16]. cu o eficiență de 80-98% [31]. În lucrare este analizată metoda de litotriție extracorporală de tratament al calculilor renouretali sub diverse aspecte, în baza rezultatelor de comparare obținute, complicațiilor, prin două aparate de dezintegrare a calculilor. ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) este o metodă neinvazivă de tratament al calculilor urinari prin generarea undelor de șoc în afara organismului uman și focusarea lor pe calcul [1, 2]. Ultimii sunt dezintegrați în fragmente mici, ce pot fi eliminate spontan. Folosirea undelor sonice pentru fragmentarea calculilor urinari este cunoscută de către urologi din anul 1950, fiind folosite prin contact direct (pentru litotriție ultrasonică și electrohidraulică). Undele de șoc sunt mai puțin atenuate de propagarea prin mediu lichid sau prin țesuturi, comparativ cu ultrasunetele. Ele se pot propaga cu pierdere mai mică de energie, iar leziunile tisulare produse sunt minime.

Laboratoarele „Dornier” din Germania au studiat primele folosirea undelor de șoc în tratamentul litiazei urinare. Hoff, Behrend și Hausler au demonstrat această acțiune asupra pietrelor. În urma multiplelor experimente pe calculi extrași în mod chirurgical, apoi pe animale, la 7 februarie 1980, în Clinica de Urologie a Universității de Medicină din Munchen a fost tratat prin ESWL primul pacient cu litiază urinară. Tot în anul 1980 a fost publicat primul studiu clinic pe un lot de 21 de pacienți, tratați prin litotriție extracorporală [12, 13]. Studiile au continuat, au apărut centre de litotriție extracorporală, au fost propuse și elaborate noi generații de litotriptore, revoluționând tratamentul litiazei urinare. Această nouă tehnică a schimbat radical tactica terapeutică a calculilor aparatului urinar. Experiența a dovedit că ESWL este o metodă sigură și eficace, fiind apreciată în întreaga lume ca o primă modalitate de tratament în urolitiază. [3, 15, 16].

Din 1990 litotriția extracorporală este implementată și în Republica Moldova, în Clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a Spitalului Clinic Republican [6], folosind metoda electrohidraulică de dezintegrare, iar în 1996 a fost procurat un aparat cu principiu electromagnetic de dezintegrare a calculilor. Această metodă a schimbat radical concepțiile și strategia specialiștilor-urologi privind tratamentul litiazei urinare, micșorând numărul intervențiilor chirurgicale, mortalitatea și durata spitalizării bolnavilor [10]. Eficiența metodei, după datele cele mai recente, este de 80-90% [12, 13, 18]. Alți autori descriu rezultate ajungând la 95-98%, în funcție de prezența factorilor ce contribuie la succesul aplicării metodei date [23, 24].

Paralel cu succesele ESWL, există totuși și eșecuri, având o frecvență de 18-25% cazuri [19, 28]. Pentru îmbunătățirea rezultatelor ESWL în terapia litiazei urinare, e necesar de ținut cont de următorii factori: localizarea calculului, dimensiunile lui, durata persistenței, prezența infecției urinare și procesul inflamator în rinichi, structura și componența chimică, densitatea calculului și altele [13]. Utilizarea metodei, indicațiile și contraindicațiile ei se află în permanentă discuție, fără a exista păreri unanime. Yamauchi T. (2003) [33] e de părerea că descrierea indicațiilor și contraindicațiilor relative și absolute pentru litotriția extracorporală este imprecisă și empirică. Sinescu I, [30] susține, că indicațiile tratamentului referitor la dimensiunile calculilor începând cu anii '80 și până în prezent au suportat mari schimbări, datorită implementării litotriptorelor de generație nouă. Este demonstrat că eficiența ESWL depinde de modelul și tipul litotriptorului. Calculii de dimensiuni mici sunt dezintegrați mai bine de litotriptorele piezoelectrice

(“Piezolith”, “EDAP”, “Litoring”), cei de dimensiuni mai mari – de litotriptidele electromagnetice (“Litos-tar”, “Dornier”, “Modulit”, “Ypar”).

Tratamentul prin ESWL a calculilor R-g negativi este dificil, din cauza reducerii vizualității calculului (Simion și coaut., 2002) [29]. În lucrările lor Tiselius și coaut. (2001) [31] propun administrarea substanțelor de contrast intravenoase în tratamentul prin ESWL al calculilor R-g negativi. Aceștia sunt compuși din acid uric, focusarea lor prin acest mod măresc eficiența metodei și evită cateterismul ureteral. Putman (2004) și coaut. [26] relatează că calculii radiotransparenți, de regulă, pot provoca greutăți și multiple complicații. În aceste cazuri, autorii dau prioritate altor metode. Pentru vizualizarea calculilor R-g negativi și evitarea injectării intravenoase a substanțelor de contrast, a fost propusă o metodă alternativă – folosirea stentului sau ureterografiei retrograde [26, 27].

Paralel cu factorii de bază ce contribuie la eficiența litotriției extracorporale, există o serie de factori care merită atenție, având aportul cuvenit la rezultatele tratamentului. Unul dintre ei este prezența infecției urinare. O bună parte de autori sunt de părere că infecția este o contraindicație a tratamentului [6, 7], alții preferă utilizarea ei pe fond de antibioterapie, obținând rezultate satisfăcătoare [16, 17]. Există păreri de aplicare în aceste cazuri, profilactic, a sondei ureterale, a stentului sau instalarea nefrostomiei percutane (NLP) [4]. Aceste manipulări sunt denumite de unii autorii ca *măsuri auxiliare* și rata lor diferă în literatură [13]. Sinescu I, susținut și de alte surse [25], este de părere că condiția principală în aplicarea ESWL este prezența la pacienți a uroculturii negative până la tratament. În aceste condiții nu este necesară antibioterapia, chiar și cu țel profilactic.

Prin acumularea experienței și realizărilor tehnice, cu ajutorul sau fără procedurile auxiliare puțin invazive, este posibil în majoritatea cazurilor de a rezolva calculii fără anestezie generală sau regională și cu o rată minimă de complicații și efecte secundare [11, 14, 32]. Însă o comparație detaliată a indicațiilor și contraindicațiilor este foarte complicată, deoarece datele prezentate în literatură sunt foarte diverse [28]. Indicațiile și contraindicațiile tratamentului prin litotriție extracorporală sunt temă de discuție până în prezent, din acest motiv studiul nostru oferă unele explicații.

De la apariția primelor litotriptide (Dornier HM 1 și HM 3), acestea s-au miniaturizat, au devenit mai ieftine și mult mai adaptabile. Litotriptidele noi sunt prevăzute cu sisteme duble de localizare și ghidaj (ecografic și fluoroscopic), permițând specialistului să compenseze limitele celor două metode de ghidaj

utilizate separat [1, 5, 7]. Fluoroscopia are marele avantaj al identificării atât a calculilor renali, cât și a celor ureterali radioopaci și poate utiliza substanță de contrast pentru delimitarea anatomică a sistemului colector. Ecografia evidențiază calculii renali radioopaci și pe cei radiotransparenți, dar localizarea litiazei ureterale este foarte dificilă și, de multe ori, imposibilă [1, 2, 6].

Scopul studiului este de a evalua eficiența, complicațiile și limitele litotriției extracorporale cu unde de șoc în tratamentul litiazei renoureterale în experiența Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Republican, cu aplicarea a două aparate de diferite generații și aprecierea rezultatelor obținute.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în Clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a Spitalului Clinic Republican în perioada ianuarie 2005 – august 2011, pe un lot de 484 de pacienți diagnosticați cu litiază renoureterală, tratați prin ESWL. Pacienții au fost repartizați conform criteriilor studiului în două loturi. Lotul I de studiu a inclus din 325 de pacienți tratați prin utilizarea aparatului Lithostar Multiline, produs de firma „Siemens” (Germania), anul fabricării 1996, în perioada ianuarie 2005 – aprilie 2006 (14 luni). Lotul II a fost constituit din 158 de pacienți tratați cu litotriptorul nou „Modulith SLK Storz Medical” (Germania), anul producerii 2010, echipat cu sistem dublu de localizare și ghidaj fluoroscopic și ecografic, în perioada mai–august 2011 (3 luni).

Protocolul de investigații a cuprins: examenul clinic, probe uzuale de laborator (inclusiv sumar de urină și urocultură), ecografie abdominală, radiografie renovezicală simplă, urografie intravenoasă și, în cazuri selecționate – CT sau CT spiralat, ureteropielografie retrogradă.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în funcție de sex

	Lotul I		Lotul II	
	n	%	n	%
Bărbați	186	57,2	87	55,1
Femei	139	42,8	71	44,9
Total	325	100	158	100

Tabelul 2

Repartizarea pacienților conform vârstei

Grupa de vârstă	Lotul I		Lotul II	
	n	%	n	%
18-30 ani	54	16,6	31	19,6
31-60 ani	240	73,8	109	69
peste 61ani	31	9,5	18	11,4

Vârsta pacienţilor din lotul I a variat între 18 și 78 de ani, cu media de $45,3 \pm 12,9$ ani; în lotul II – între 22 și 73 de ani, media – $45,5 \pm 13,1$ ani. Repartizarea pacienţilor conform grupei de vârstă este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 3

Repartizarea pacienţilor în funcţie de partea afectată

	Lotul I		Lotul II	
	n	%	n	%
Pe dreapta	161	49,5	71	44,9
Pe stânga	164	50,5	87	55,1

Tabelul 4

Distribuţia calculilor la nivel renal/ ureteral

Localizare	Lotul I		Lotul II	
	n	%	n	%
Rinichi	126	38,8	63	39,9
calice superior	6	1,8	3	1,9
calice mediu	1	0,3	4	2,5
calice inferior	15	4,6	5	3,2
bazinet	68	20,9	46	29,1
JPU	35	10,8	4	2,5
Ureter	199	61,2	95	60,1
1/3 superioară	87	26,8	23	14,6
1/3 medie	17	5,2	20	12,7
1/3 inferioară	96	29,5	53	33,5

În lotul I procedura de ESWL pentru un singur calcul a fost efectuată la 321 (98,8%) de pacienţi, pentru litiază multiplă – la 4 (1,2%) (doi calculi – la 3, mai mult de doi calculi – la 1 pacient). În Lotul II litotriţia extracorporală pentru un singur calcul a fost efectuată la 157 (99,4%) bolnavi, pentru litiaza multiplă – la 1 (0,6%) pacient (doi calculi).

În cazul pacienţilor cu urolitiază multiplă, localizarea calculilor a fost variată (renală pielică și caliceală, sau numai caliceală, ureterală și ureterală multiplă).

Tabelul 5

Distribuţia cazurilor în funcţie de aspectul imagistic al calculilor

Calculi	Lotul I		Lotul II	
	n	%	n	%
Radiotransparenţi	0	0	18	11,4
Radioopaci	325	100	140	88,6

După cum observăm, în lotul I de studiu toţi calculii au fost Rg. pozitivi, pe când lotul II 11,4% din cazuri au fost calculi Rg. negativi.

Dimensiunea calculilor a variat între 0,3 și 18 mm (218 cazuri sub 10 mm, 107 – între 10 și 18 mm), cu media $0,79 \pm 0,3$ cm în lotul I. În lotul II dimensiunea

calculilor a variat între 0,5 și 22 mm (56 cazuri sub 10 mm, 102 – între 10 și 22 mm), cu media $1,01 \pm 0,3$ cm.

Analgicele utilizate pentru procedurile ESWL cu administrare injectabilă au fost analgina, ketotifenul sau ketorolacal. Toţi pacienţii au primit medicaţie antialgică, antispastică, antiinflamatorie și antibacteriană post-ESWL.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obţinute a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe “MS Excel 2003” și al programului “SPSS 17” (StatSoft), au fost utilizate statistici descriptive și procentuale, analiza comparativă utilizând criteriul Student. Datele discrepante sunt prezentate în format $M \pm SD$, diferenţa statistică calculată veridică la nivel $p < 0,05$.

Rezultate

Criteriile de analiză a rezultatelor au fost: rata succesului, numărul de eşecuri, timpul de rezolvare a calculilor, complicaţiile și modul de rezolvare a lor. Rata de success „stone-free” (fragmentarea și eliminarea completă a calculului) a fost în dependenţă de litotriptorul utilizat.

În lotul I, pentru dezintegrarea calculilor la 325 de pacienţi s-au efectuat 404 de şedinţe de ESWL, în 61 (18,8%) cazuri a fost necesară repetarea procedurii, în 9 (2,8%) cazuri litotriţia a necesitat a treia şedinţă. În lotul II, pentru tratament la 158 de pacienţi li s-a efectuat 193 de şedinţe ESWL, în 33 (20,9%) de cazuri ESWL a fost efectuată dublu, și numai la 1 (0,6%) pacient ESWL s-a efectuat triplu.

Tabelul 6

Repartizarea pacienţilor în funcţie de staţionare / ambulatoriu

	Lotul I		Lotul II	
	n	%	n	%
Ambulator	94	28,92	97	61,4
Staţionar	231	71,08	61	38,6

Din datele prezentate în tabelul 6 se atestă numărul crescut dublu de pacienţi trataţi prin ESWL ambulatoriu ($p < 0,001$) în lotul II de studiu față de lotul I.

Analgizia înaintea intervenţiei a fost necesară, în lotul I, din 404 de şedinţe ESWL la 312 (77,2%) cazuri, pe când în lotul II, din 193 de şedinţe a fost necesară numai în 35 cazuri (18,1%), cu diferenţa statistic veridică $p < 0,001$.

Durata medie a fiecărei şedinţe de litotriţie a fost între 30 și 50 de minute. Numărul de impulsuri administrate în lotul I a fost de la 4000 până la 5000 (respectiv 43,8% și 56,2%), în lotul II a variat între 3000 și 5000, cu predominare de 4000 unde de șoc în 94,8% cazuri pentru o şedinţă.

Dimensiunea calculilor a variat între 0,3 mm și 18 mm (218 cazuri sub 10 mm, 107 (32,9%) – între 10

și 18 mm), cu media 0,79±0,3 cm în lotul I. În lotul II dimensiunea calculilor a variat între 0,5 mm și 22 mm (56 cazuri sub 10 mm, 102(64,5%) – între 10 și 20 mm, și mai mari de 22 mm) cu media 1,01±0,3cm. Prelucrarea datelor obținute atestă o diferență statistică semnificativă (p<0,001) în favoarea lotului II de studiu. Aplicarea litotriptorului nou „Modulith SLK Storz Medical” a dat posibilitatea de a supune litotriției calculii cu diametre mai mari, predominând cei mai mari de 1 cm, aproximativ de două ori față de cei din lotul I de studiu, fiind determinat statistic semnificativă.

În lotul II a fost posibilă localizarea calculilor ecografic pentru calculii Rg-negativi, care a fost efectuată la 18 (11,4%) pacienți, ceea ce n-a fost posibil în lotul I.

Controlul dinamicii dezintegrării calculilor și centrarea lor în timpul ședințelor cu aplicarea fluoroscopiei atestă o rată de aplicare mai mare asupra pacienților din lotul I de studiu, demonstrată statistic (p<0,001) – 5’47” ±1’28” comparativ cu lotul II 5’02” ±1’20.”

Dezintegrarea și eliminarea în totalitate a calculilor a fost realizată astfel: lotul I – fragmentarea a avut loc în 309 (95,1 %) cazuri, iar rata de eliminare a fragmentelor – 93,5% (304 cazuri). În lotul II fragmentarea 155 (98,1%) cazuri, cu o rată „stone-free” de 97,4%, fiind veridic semnificativă față de lotul I (p<0,05).

Riscurile metodei pot fi apariția complicațiilor (tabelul 7), care sunt direct proporționale cu intensitatea undelor de șoc, numărul ședințelor de litotriție, structura și dimensiunile calculilor. Evaluarea complicațiilor în ambele loturi de studiu ne arată următoarele (tabelul 7):

Pentru a micșora rata de „steinstrasse” în lotul II, sa purces la metode endourologice minime, instalarea de stent ureteral autostatic „JJ” pre-ESWL în 15 (9,5%) cazuri și postlitotriție – 7 (4,4%) cazuri, ce a micșorat vădit survenirea complicațiilor. Eșecul tratamentului a constituit 6,2% (20 cazuri) în lotul I și, respectiv, 3,2% (5 cazuri) în lotul II de studiu.

Rezolvarea acestor cazuri s-a efectuat prin ureteroscopie și tratament chirurgical deschis. În lotul I s-a înregistrat 1 deces, cauza fiind provocată de tromboembolie post-ESWL.

Discuții

Tratamentul litiazei renale presupune apelarea la mijloace moderne de tipul ESWL, ureteroscopie sau nefrolitotomie percutanată, în cazuri selecționate practicându-se pielolitotomia clasică. Litotriția extracorporală cu unde de șoc s-a impus în întreaga lume ca metoda de primă intenție pentru tratamentul calculilor urinari, fiind cea mai puțin invazivă (dar nu lipsită de complicații), ce acoperă 80-90 % din indicațiile de tratament [1, 6, 7]. În „European Guidelines on Urolithiasis” se recomandă tratamentul activ prin ESWL în cazul tuturor calculilor cu dimensiuni peste 6-7 mm [13].

Factorii care influențează succesul litotriției extracorporale sunt: dimensiunea calculului, localizarea acestuia, compoziția chimică, multiplicitatea calculilor, particularitățile anatomice. Calculii cu dimensiuni peste 15 mm necesită mai multe ședințe pentru fragmentare, precum și calculii de oxalat de calciu monohidrat. Mult mai ușor de fragmentat se dovedesc a fi calculii de acid uric, cei de oxalat de calciu dihidrat, precum și cei fosfat-amoniacomagnezieni. Rezultatele ESWL sunt mai slabe în cazul abordării calculilor caliceali inferiori, rata de „stone-free” fiind de 41-70% [1, 8, 9, 21].

Există încă numeroase controverse legate de eficacitatea diferitelor modele de litotriptore [8], însă litotriptorul de model „Modulith SLK Storz Medical” (Germania), utilizat în clinica noastră, se dovedește a fi foarte eficient.

Pentru realizarea intervenției în condiții optime, este necesară colaborarea bună cu pacientul, în special în cazurile în care s-a ales efectuarea intervenției fără analgezie. Aceasta este foarte importantă și după efectuarea procedurii, în special modalitatea în care pacientul înțelege să respecte indicațiile urologului (cura de diureză, respectarea medicației prescrise, controlul periodic). În loturile studiate nu au fost

Tabelul 7

Complicațiile majore post-ESWL și modul de rezolvare a lor

Complicație	Lotul I			Lotul II			P
	Nr.	%	Modul de rezolvare	Nr.	%	Modul de rezolvare	
Pielonefrită acută	12	3,7	Cateterism ureteral Antibiotice	1	0,6	Cateterism ureteral Antibiotice	<0,05
Hematom subcapsular	1	0,3	Drenare deschisă	0	-	-	-
„Steinstrasse”	30	9,2	Spasmolitice Analgetice Cateterism ureteral	12	7,6	Spasmolitice Analgetice Cateterism ureteral	>0,05
Deces	1	0,3	-	0	-	-	-

evidențiate complicații majore, deși teoretic posibile, redutabile fiind hematumul perirenal sau urosepsisul. Așa cum a fost menționat, "steinstrasse" s-a rezolvat în mod favorabil în majoritatea cazurilor. Hematuria post-ESWL este considerată normală, în experiența noastră rareori fiind prezentă mai mult de 24 de ore și fiind nesemnificativă ca intensitate.

Concluzii

1. ESWL reprezintă actualmente tratamentul de primă intenție pentru marea parte dintre calculii renali și ureterali sub 20 mm.

2. Alegerea indicațiilor corecte, fiind asociată cu manevre endourologice preventive, duc la o rată scăzută de complicații.

3. Litotriprele moderne, utilizarea tehnologiilor noi, performante dă posibilitatea de a mări diapazonul dimensiunilor, structurii chimice a calculilor, a lărgi lista indicațiilor ESWL.

Bibliografie

1. Agarwal M.M., Naja V., Singh S.K., et al., *Is there an adjunctive role of tamsulosin to extracorporeal shockwave lithotripsy for upper ureteric stones: results of an open label randomized nonplacebo controlled study.* Urology, 2009; 74(5):989-992.

2. Albala D.M., Assimos D.G., Dayman R.V., et al., *Lower pole I: a prospective randomised trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for lower pole nephrolithiasis: initial results.* J. Urol., 2001; 166:2072-2080.

3. Athanasios N. Argyropoulos, David A. Tolley, *Optimizing Shock Wave Lithotripsy in the 21st Century.* European Urology, 52, (2), 2007; 344-350.

4. Boja R., *Chirurgia percutanată reno-ureterală.* Constanța; Ed. Leda și Muntenia, 2000; 246-272.

5. Eisenmenger W., *The mechanisms of stone fragmentation in ESWL.* Ultrasound in Medicine and Biology, 2001, 27(5): 683-693.

6. Ceban E., *Tratamentul diferențiat al calculilor ureterali.* USMF "N. Testemițanu". Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2003, p. 3-4.

7. Geavlete P., *Optimizing shock wave lithotripsy in the 21st century: Editorial Comment.* Eur. Urol., 2007; 52(2):352-353.

8. Gettman M.T., Segura J.W., *Management of ureteric stones: issues and controversies.* BJU Int., 2005; 95: 85-93.

9. Ghoneim I.A., Elkاتب S.E., *Predictive factors of lower calyceal stone clearance after Extracorporeal Shockwave Lithotripsy (ESWL): a focus on the infundibulopelvic anatomy.* Eur. Urol., 2005; 48: 296-302.

10. Goktas S., Peskircioglu L., Tahmay L., Kibar Y., Eeduran D., Harmankay, *Is there significance of the choice of prone versus supine position in the treatment of proximal ureter stones with extracorporeal shock wave lithotripsy?* Eur. Urol., 2000; 38: 618-620.

11. Golea O., Oșan V., Simion C., *Ureterosopia re-*

trogradă rigidă în terapia calculilor ureterului terminal, post-ESWL eşuat/complicat. Rev. Rom. Urol., 2002, 1:57-66.

12. Grasso M., Hsu J., Spaliviero M., *Extracorporeal Shockwave Lithotripsy, emedicine by WebMD,* 2008.

13. *Guidelines on Urolithiasis 2011* http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urolithiasis.pdf.

14. Jermini F.R., Danuser H., Mattei A., Burkhard F.C., Studer U.E. *Noninvasive Anesthesia, Analgesia And Radiation-Free Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy For Stones In The Most Distal Ureter:: Experience With 165 Patients,* Journal of Urology, 2002; 168(2):446-449.

15. Lindquist K., Homlberg G., Pecker R., Grenabo J., *Extracorporeal shock-wave lithotripsy or ureteroscopy as primary treatment for ureteric stones: a retrospective study comparing two different treatment strategies.* Scand. J. Urol. Nephrol. 2006; 40; 113-118.

16. Lingemann J.E., Lifshitz D.A., Evan A.P., *Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy.* Campbell's Urology. Eighth Edition (Saunders), 2002.

17. Lingeman J.E., Lifshitz D.A., Evan A.P., *Surgical management of urinary lithiasis.* Walsh P., Retik A., Vaughan D., Wein A., Campbell's Urology, 8th edition, Elsevier Science (USA), 2003, CD-rom edition.

18. Manu R., *Litotripsia extracorporeală cu unde de șoc (ESWL).* Urologie Clinică, București; Editura Medicală Amaltea, 1998: 162-164.

19. McAteer J.A., Bailey M.R., Williams Jr. J.C., Cleveland R.O., Evan A.P., *Strategies for improved shock wave lithotripsy.* Minerva Urol. Nephrol., 2005; 57: 271-87.

20. Osan V., Simion C., Golea O., *Eficiența ESWL pentru calculii din ureterul inferior.* Rev. Rom. Urol., 2002; 1, (1), 53-57.

21. Pearle M.S., Lingeman J.E., Leveillee R., et al. *Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less.* J. Urol. 2005; 173: 2005-2009.

22. Pearle M.S., Nadler R., Bercowsky E. et al., *Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for management of distal ureteral calculi.* J. Urol., 2001; 166:1255-1260.

23. Preminger G.M., Tiselius H.G., Assimos D.G., et al, *EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Guidelines on urolithiasis.* J. Urol., 2007; 178(6):2418-2434.

24. Poulakis V., Dahm P., Witzsch U., de Vries R., Rempik J., Becht E. *Prediction of lower pole stone clearance after shock wave lithotripsy using an artificial neural network.* J. Urol., 2003; 169:1250-1256.

25. Preminger G.M. *Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy.* Urol. Res. 2006; 34; 108-111.

26. Putman S.S., Hamilton B.D., Johnson D.B. *The use of shock wave lithotripsy for renal calculi.* Curr. Opin. Urol., 2004; 14(2):117-121. [Medline].

27. Rassweiler J.J., Renner C., Chaussy C., Thuroff S., *Treatment of renal stones by extracorporeal shockwave lithotripsy: an update.* Eur. Urol., 2001; 39:187-199.

28. Skolarikos A., Alivazatos G., de la Rossette J. *Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention.* Eur. Urol., 2006; 50: 981-990.

29. Simion C., Oșan V., *ESWL la calculii din ureterul lombar. Reușită, eșec, posibilități de rezolvare.* Revista Româna de Urologie, 2002, (1): 49-53.

30. Sinescu I., Gluck G., *Tratat de Urologie.* București; 2008: 582-616.

31. Tiselius H.G., Ackermann D., Alken P., Buck C., Conort P., Galluci M., *Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis.* Eur. Urol., 2001; 40:362-371.

32. Unsal A., Cimentepe E., Bozoklu A., Saglam R., *Comparative study of etofenamate and fentanyl for outpatient extracorporeal Shockwave lithotripsy.* Scand J. Urol Nephrol., 2001; 35, (6): 502-504.

33. Yamauchi T., Tsukamoto T., Mori Y., Sugiyama K., Fujioka T., *Ureteral stricture after ESWL for ureteral calculi.* Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi, 2003; 94(1):8-14.

Rezumat

Urolitiaza ocupă un loc primordial în structura maladiilor urologice, datorat incidenței sale crescute, recidivelor frecvente și urmărilor nefaste pe care le poate provoca. În literatura de specialitate sunt descrise mai multe metode de tratament al litiazei renoureterale, printre care sunt cele conservative, chirurgicale, endoscopice, laparoscopice și litotriția extracorporală cu unde de șoc (ESWL). În lucrare este analizată metoda de tratament prin ESWL al calculilor renoureterali cu două aparate diferite. Există încă numeroase controverse legate de eficacitatea diferitelor modele de litotriptore, însă cel de model „Modulith SLK Storz Medical” (Germania), utilizat în clinica noastră, se dovedește a fi foarte eficient. ESWL reprezintă în acest moment tratamentul de primă intenție pentru o mare parte dintre calculii renali sub 20 mm și pentru cei ureterali.

Summary

Urolithiasis takes an important place in the structure of urological pathology, thanks to its high incidence, frequency of recurrence and complications it might cause. In scientific literature there are many methods of treatment for kidney stones described such as: conservative, surgical, laparoscopic, endoscopic, and ESWL. In this study we have analysed the ESWL method of treatment of renoureteral stones. There are still many controversies about the effectiveness of different models of lithotriptors but the lithotripter model Modulith SLK Storz Medical (Germany) used in our clinic is proving to be very effective. ESWL is currently the first-line treatment for the majority of kidney and ureteral stones up to 20 mm in diameter

Резюме

Мочекаменная болезнь занимает лидирующее место в структуре урологических заболеваний, из-за своей распространенности, высокой частоты рецидивов и осложнений. Для лечения камней почек и мочеточ-

ников в современной специализированной литературе предлагаются различные методы: консервативные, хирургические, эндоскопические, лапароскопические и экстракорпоральные (дистанционная ударноволновая литотрипсия). В работе анализируются результаты лечения камней почек и мочеточников методом дистанционной ударноволновой литотрипсии двумя различными литотрипторами. Существуют различные противоречия, связанные с эффективностью разных моделей литотрипторов, тем не менее, литотриптор „Modulith SLK Storz Medical” (Германия), применяемый в нашей клинике, доказывает свою эффективность. Дистанционная ударноволновая литотрипсия на данном этапе является методом выбора для большинства камней почек и мочеточников до 20 мм.

ROLUL NEFROLITOTOMIEI PERCUTANATE ÎN TRATAMENTUL LITIAZEI RENALE

Vasile Botnari, doctorand, *Emil Ceban*, dr. în med., conf. univ., *Adrian Tanase*, dr. hab. în med., prof. univ., *Andrei Bradu*, rezident USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Urolitiaza continuă să ocupe unul dintre primele locuri în structura maladiilor urologice, având o frecvență între 1% și 5% în populația generală. O problemă importantă o constituie faptul că în 60-70% cazuri patologia este diagnosticată la persoanele apte de muncă, între 20 și 55 de ani, iar pâna la 11% din pacienții tratați devin invalizi [12]. Rata recidivelor de calculi renali la 5 ani variază în limita de 15-40% cazuri, în funcție de metoda de tratament aplicată.

Implementarea în metodelor de tratament chirurgical miniinvazive, așa ca nefrolitotomia percutanală (NLP), a modificat tactica de terapie a litiazei renale. S-a redus rata complicațiilor, a crescut eficacitatea tratamentului și s-a micșorat frecvența operațiilor deschise.

Pentru prima dată abordul percutanat al rinichilor a fost descris de către Goodwin și Casez în 1955 [10], dar abia în 1976 Fernstron și Johanson publică primele rezultate ale utilizării abordului percutanat la pacienții cu litiază renală. În 1982 Segura et al. efectuează prima NLP într-o singură ședință operatorie [28]. Însă în anii '80 ai sec. XX NLP a fost înlocuită parțial de ESWL (litotriția extracorporală cu unde de șoc), dar odată cu creșterea experienței și acumularea practicii în domeniul endourologiei, apariția complicațiilor și stabilirea limitelor ESWL, NLP ocupă la

momentul actual un loc bine definit în terapia bolnavilor cu litiază urinară. Progresele alternativelor de tratament miniinvaziv, dezvoltarea instrumentarului pentru ureteroscopie au făcut ca, în ultima perioadă, indicațiile abordului percutanat să se restrângă în mod semnificativ, metoda fiind utilizată preponderent pentru tratamentul unor calculi renali cu dimensiuni peste 2 cm [2].

Astfel, în condițiile unei evoluții rapide, se pune problema locului pe care nefrolitotomia percutanată îl va mai ocupa în terapia litiazei renale. Totodată, deși inițial au fost limitate la tratamentul litiazei pielocaliceale, indicațiile abordului percutanat renal au cunoscut o evoluție semnificativă în ultima perioadă. Aceasta s-a datorat mai ales introducerii nefroscoapelor flexibile, surselor de energie pentru litotritie și instrumentarului accesoriu performant.

Scopul lucrării a fost analiza retrospectivă a rezultatelor NLP în vederea stabilirii indicațiilor terapeutice corecte.

Material și metodă

Studiul constituie o parte a tezei de doctorat efectuată în baza a două clinici: Clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu” și Clinica de Urologie, UMF „Victor Babeș”, Timișoara, România (Prof. V.Bucuraș), și anume în cadrul Secției de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență, or. Timișoara, pe parcursul anului 2011, pe un eșantion de 79 de pacienți.

Criteriile de includere au fost: prezența calculilor renali, bazinetai, coraliformi, calculi restanți după intervențiile chirurgicale deschise, NLP, ESWL. Criteriile de excludere: calculi ureterali, calculi masivi coraliformi infectați.

Caracteristica lotului de studiu:

- în studiu au fost incluși 79 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 20 și 78 de ani, vârsta medie – 49.3 ± 2.3 ani,
- sex ratio: bărbați – 31 (39.2%), femei – 48 (60.8%),
- masa corporală între 50 și 115 kg.

Din grupul de pacienți studiați 40 (50.6%) au fost cu un singur calcul renal, ceilalți 39 (49.4%) se prezentau cu doi sau cu mai mulți calculi renali. Din totalul de pacienți incluși în studiu, numai unul a fost cu rinichi unic. Dimensiunile calculilor au variat de la 0,7 cm până la calculi mai mari de 1,5 cm. Astfel, bolnavii au fost împărțiți în 3 grupuri conform dimensiunilor calculilor (tabelul 1).

Având în vedere faptul că majoritatea pacienților supuși tratamentului aveau vârsta peste 50 de ani, sufereau de patologii concomitente, am determinat în lotul de pacienți supuși tratamentului 31 (39.2%) care sufereau de patologii cardiovasculare, dintre care 3

(3.8%) urmau tratament cu preparate anticoagulante. Diabetul zaharat a fost întâlnit la 16.4% din pacienți.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților conform dimensiunilor calculilor

Dimensiunile calculilor	Nr. pacienți	%
Până la 1 cm	29	36.7%
1-1,5 cm	20	25.3%
Mai mari de 1,5 cm	30	38%

Tabelul 2

Repartizarea calculilor conform topografiei renale

Topografia calculilor	Nr. calculi	%
Pielici	46	58.25%
Pielici și caliceali	10	12.65%
Caliceali unici sau multipli	13	16.45%
Coraliformi	10	12.65%

Din lotul total de 79 de bolnavi, 22 (27.8%) au suportat în trecut o ședință de NLP (nefrolitotomie percutanată), dintre care 19 (24.05%) – pentru calculi renali coraliformi, iar 8 (10.1%) au avut cel puțin o ședință de ESWL (litotritie extracorporeală cu unde de șoc) în antecedente. Din lotul de studiu, 13 (16.4%) pacienți au suportat o intervenție de extragere a calculilor prin pielolitomie deschisă, iar 5 (6.3%) au suferit o tentativă de ureteroscopie (figura 1).

La 6 pacienți preoperator au fost montate nefrostome percutanate, din cauza unui proces inflamator-purulent în rinichi.

Evaluarea anestezică a fost efectuată în baza criteriilor de scor ASA (Asociația Americană de Anestezie) și toți pacienții incluși în studiu au fost cu Scor ASA 2-3, ceea ce corespunde cu disfuncții moderate și moderat-severe, care nu pun viața pacientului în pericol.

Bolnavii au fost investigați clinico-paraclinic preoperator. Planul de examinare la etapa inițială a inclus examenul clinic cu precizarea anamnezei, evoluției maladiei, acuzelor, manifestărilor clinice. La consultația primară pacientul efectua analizele de bază: hemoleucograma desfășurată, sumarul de urină, determinarea nivelului creatininei și ureei în sânge.

La toți pacienții a fost efectuată urocultura și la 19 (24.1%) s-au depistat uroculturi pozitive, dintre care s-au identificat: *E. Coli* – 10.1% (8 pacienți), la 5 pacienți (6.3%) – *Enterococcus*, la 3 – (3.15%) – *Klebsiella*, la 1 (1.26%) pacient – *Candida*, la 1 (1.26%) – *Staphylococcus Aureus* și la 1 bolnav – *Streptococcus Epidermidis* (figura 2).

Toți pacienții au fost investigați imagistic:

- Radiografie renovezicală simplă
- Urografie intravenoasă cu scop de localizare a calculilor și cu scop de stabilire a anatomiei și orientării spațiale a sistemului pielocaliceal
- Ultrasonografie renovezicală
- Tomografie computerizată la 5 pacienți (6.3%), cu scop de precizare a dimensiunilor calculului și a localizării acestuia.

Toate intervențiile au fost efectuate sub anestezie rahidiană. Poziționarea pacientului pe masa de operație a fost în procubit.

Pentru reușita unei NLP, un moment foarte important este introducerea cateterului ureteral. Acesta permite opacifierea sistemului pielo-caliceal în vederea realizării traiectului de nefrostomie percutanată. Cateterul este important și în cazul în care intraoperator este necesară, la un moment dat, efectuarea unei alte nefrostomii, în vederea extragerii complete a calculului. Cateterul ureteral împiedică dislocarea fragmentelor rezultate din litotritie în ureter, iar la terminarea intervenției permite lavajul retrograd al cavității renale cu ser fiziologic și îndepărtarea eventualelor cheaguri. Apoi are loc opacifierea sistemului colector și identificarea calicelui posterior pentru puncție, dar în funcție de localizarea calculului poate fi folosit pentru puncție și în alte grupe caliceale.

Accesul s-a efectuat sub control fluoroscopic sau ecografic. Intervenția propriu-zisă a constat în efectuarea unei incizii de 1 cm la nivelul tegumentului,

în locul în care a fost introdus acul. Se efectuează o dilatare preliminară cu dilatatoare de teflon (6,9 Ch), după care se introduce dilatatorul metallic telescopic „Alken” sau dilatatoarele „Amplatz” până la diametrul de 24 Ch. Calculii de dimensiuni mici (diametrul sub 0,7 cm) au fost extrași intacti, cu pense, prin teaca nefroscopului. Calculii de dimensiuni mai mari, cu diametrul până la 1,2 cm, s-au extras intacti, instrumentar prin teci „Amplatz” 28, 30 Ch. Toate operațiile s-au terminat cu aplicarea unui tub de nefrostomie 30 Ch. ce se instala cu scop de drenare și hemostază, care era înlăturat peste 3 zile.

Postoperator tuturor pacienților li s-a administrat tratament antibacterian în funcție de rezultatul uroculturii preoperatorii, cele mai des utilizate au fost cefalosporinele de generația 1-3, fluorchinolonele, iar pentru infecții grave – preparatele din grupa carbapenemelor. Durata de spitalizare a fost de la 2 până la 10 zile, în medie 4.23 zile. Necesarul de medicație analgezică a fost în medie de 3 zile. Cu scop de evaluare a restabilirii funcției renale, pentru toți pacienții incluși în studiu au fost evaluate valorile ureei și creatininei, din motiv că la 18 bolnavi (22.8%), preoperator au fost depistate valori crescute ale ureei și creatininei. După operație valorile crescute s-au menținut numai la 7 pacienți (8.86%).

Rezultate

Rata de „stone-free” după NLP ca unică procedură a fost de 78.5%. La 17 (21.5%) pacienți cu litiaza renală coraliformă, calculul nu s-a rezolvat dintr-o

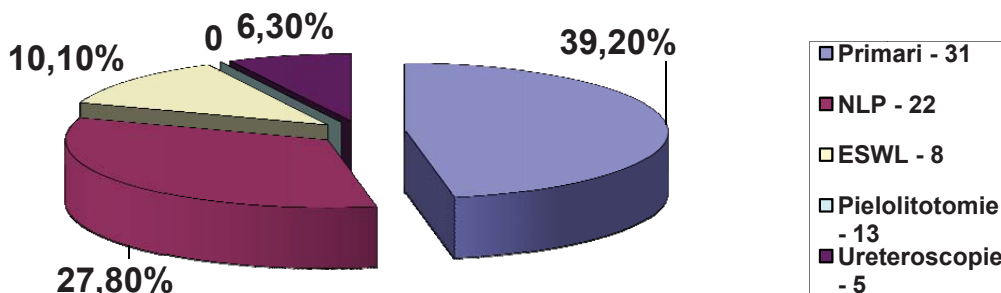


Figura 1. Repartizarea pacienților conform recidivelor postoperatorii.

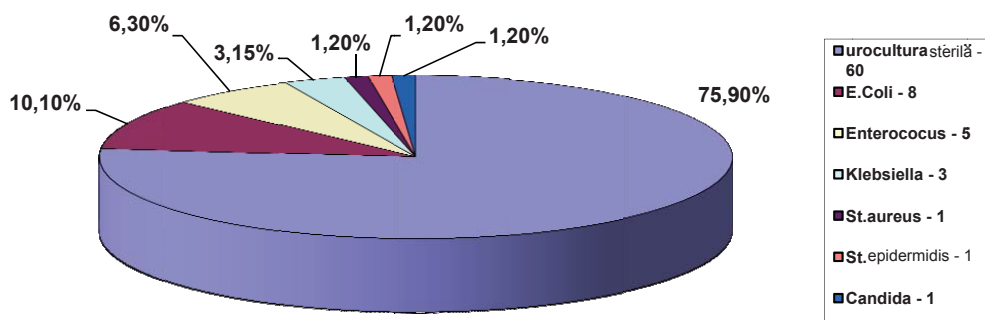


Figura 2. Repartizarea pacienților din lotul de studiu conform rezultatelor uroculturii.

singură şedinţă; la 10 (12.65%) – calculii au fost rezolvaţi prin a doua intervenţie de NLP, iar restul 7 (8.9%) pacienţi au fost trataţi ulterior prin ESWL.

Incidentele intraoperatorii în 15 cazuri (18.9%) au fost: hemoragia intraoperatorie, care a fost rezolvată prin nefrorafie într-un singur caz, transfuzie de masă eritrocitară – în alt caz şi instalare de stent double „J”. Dintre complicaţiile majore întâlnite a fost perforaţia colonului la un pacient, cu rezolvare chirurgicală; în 15 cazuri s-a produs hidrotoraxul, care a fost rezolvat prin puncţie pleurală. La un pacient s-a dezvoltat urinom paranefral, care a fost tratat conservativ. Structura complicaţiilor este prezentată în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Structura complicaţiilor post-NLP în lotul de studiu

Complicaţii	Cazuri	(%)
Perforaţia colonului	1	1.26%
Hidrotorax	15	18.9%
Urinom paranefral	1	1.26%
Hemoragie intraoperatorie	15	18.9%
Febră	8	10.1%

Discuţii

Conform Ghidului Asociaţiei Europene de Urologie, nefrolitotomia percutanată rămâne tratamentul de elecţie al calculilor renali cu dimensiuni mai mari de 2 cm, precum şi al celor cu dimensiuni mai mici, dar a căror dezintegrare nu poate fi obţinută prin ESWL [30].

Menţinerea acestor indicaţii se datorează ratei superioare de stone-free a abordului percutanat faţă de SWL şi litotriţia intrarenală care, pentru calculii cu dimensiuni mai mari de 2 cm, au o rată de succes de 63% (cu variaţii între 39% şi 70%), respectiv de 45-47%, date demonstrate şi în studiul nostru [11, 25].

Datele din literatură evidenţiază în mod cert faptul că diferenţele dintre eficienţa terapiei percutanate şi celelalte metode miniinvazive cresc odată cu dimensiunile calculilor abordaţi. Deşi terapia sandwich a fost considerată o alternativă atractivă pentru aceste situaţii, studiile efectuate au demonstrat eficacitatea superioară a abordului percutanat. Astfel, NLP primar determină rate de succes superioare terapiei sandwich: 84% pentru NLP vs 63% terapia sandwich, cu o perioadă de spitalizare mai redusă: 6 zile vs 12.2 şi o necesitate redusă a transfuziilor – 1,6% vs 14% [5].

Astfel, Albala et al. [1] raportează o rată de succes al NLP potrivit dimensiunilor calculilor (1-10, 11-20 şi 21-30 mm), comparativ cu ESWL: 63%, 23% şi 14% pentru ESWL şi 100%, 93% şi 86% pentru NLP [1].

Carlsson et al. [3] aduce o rată de succes de 76%

pentru ESWL şi 100% NLP la sfârşitul celei de a 4-a săptămâni de la tratament şi, respectiv 77% pentru ESWL şi 94% pentru NLP după procedură [3].

Pearle et al. [23] raportează o rată de stone-free de 65% după ESWL şi 72% după ureteroscopie la sfârşitul primei luni de evaluare [23, 25].

În ceea ce priveşte litiiza coraliformă, ea poate fi abordată percutanat cu o rată de stone-free de 65%, comparativ cu 62%, de 36%, respectiv 42%, pentru chirurgia deschisă, terapia sandwich sau litotriţia extracorporală [1, 22, 23, 25].

Studiile recente arată o superioritate a metodelor percutanate comparativ cu ESWL în ceea ce priveşte eficacitatea şi rata de stone-free. Albala et al. [1] au raportat rate de succes de 37% pentru ESWL şi 95% pentru NLP. Ei calculează coeficientul de eficacitate (EQ) între ESWL şi NLP, care a fost de 28% pentru ESWL şi 86% pentru NLP. Cu toate acestea, EQ scade odată cu creşterea dimensiunii calculilor. Acesta a reprezentat 51%, 17% şi 12% în grupul ESWL şi 91%, 88% şi 71% în grupul NLP, pentru dimensiunile calculilor de 10-10, 11-20 şi 21-30 mm, respectiv.

Un subiect aparte reprezintă necesitatea şi tipul drenajului rinichiului după NLP. Alegerea şi aplicarea tipului de drenaj postoperator depinde de mai mulţi factori: gradul de hemoragie, accesul percutanat dificil, locul de puncţie, prezenţa fragmentelor restante etc. Tubul de nefrostomie ideal trebuie să posede următoarele caracteristici: biocompatibilitate ideală, rezistenţă, să fie bine tolerat de către pacient, rezistent la obstrucţie şi dislocare, simplu de instalat şi schimbat [6, 7].

Majoritatea autorilor preferă utilizarea unui tub de calibru mare 20F, cum am utilizat în studiul nostru [14, 18]. Însă sunt şi adepţi ai unei nefrostomii de calibru mic (8,5–15F) în special la pacienţii cu litiază ne-complicată, extrasă printr-un singur traiect. Pietrow a comparat intensitatea sindromului algic postoperator în cazul utilizării tuburilor de nefrostomie 10 şi 20F şi demonstrează o reducere semnificativă a durerii la 6 ore postoperator la pacienţii cu tub cu calibru redus [6, 8, 26].

Ca şi în cazul chirurgiei deschise, procedurile percutanate au grade diferite de dificultate. Procedura este mult mai dificil de efectuat atunci când condiţiile anatomice limitează spaţiului disponibil pentru puncţie, dilatarea şi manipularea intracavitară a instrumentarului, cum ar fi calculi în diverticuli caliceali, pietre ce mulează complet calicele-ţintă sau un calcul coraliform parţial sau complet. În aceste cazuri, doar un chirurg experimentat ar trebui să efectueze procedura de NLP.

În literatura curentă rata totală a complicaţiilor

după intervenții percutanate este până la 8,3% [13, 14, 17, 18, 21, 28, 30.]. Aceste complicații sunt în cea mai mare parte ne semnificative clinic, așa ca sângerarea sau febra. Numărul de hemoragii semnificative este raportat ca <8% [9, 13, 14, 17, 18, 21, 22, 29, 30]. Tratamentul conservativ este eficient în aceste cazuri, oricum rata hemotransfuziilor raportată în literatură variază între 5 și 18%. Frecvența complicațiilor majore variază între 0,9 și 4,7% pentru septicemie și 0,6-1,4% pentru hemoragiile care au necesitat intervenție chirurgicală.

O categorie aparte a complicațiilor este sângerarea intra- și postoperatorie. O sursă comună pentru o sângerare în timpul PNL este traiecul de nefrostomie în sine. Aceste sângerări pot fi prevenite dacă rinichiul este punctat direct prin calice și se respectă angularea minimă a sistemului de dilatare a traiecului de nefrostomie [20]. Dacă sângerarea afectează în mod semnificativ câmpul de vedere endoscopic, procedura trebuie încheiată, trebuie aplicat și fixat un tub de nefrostomie pentru 40-60 min., pentru a oferi o tamponare în cadrul sistemului de colectare și a asigura hemostaza [22, 29, 30].

Leziunile sistemului vascular, de asemenea, pot duce la complicații hemoragice tardive, care constau din fistule arteriovenoase, pseudoanevrism și, de obicei, au nevoie de tratament intervențional (de exemplu, embolizarea) [29]. Aceste complicații sunt rare, dar pot să apară până la 3 săptămâni după NLP. Dimensiunea calculului a fost identificată de către Srivastava et al. [29] ca un factor de risc pentru aceste complicații, care sunt prezente la aproximativ 1% din pacienți [22, 29].

Riscul de sângerare este semnificativ mai crescut la pacienții diabetici, la care s-au efectuat traiecte multiple, în cazul unui timp operator crescut sau a apariției incidentelor sau complicațiilor intraoperatorii. De asemenea, folosirea dilatatoarelor telescopice metalice este asociată unui risc de sângerare crescut [4,16].

Concluzii

1. Nefrolitotomia percutanată este o intervenție indispensabilă terapiei multimodale a litiazei renale.

2. NLP este o metodă eficientă în rezolvarea diferitelor tipuri de litiază renală, cu beneficii majore ale acestui procedeu miniinvasiv, fiind remarcate în cazurile dificile (litiază complexă).

3. Complicațiile majore, deși rare, sunt redutabile și impun depistarea lor timpurie și acțiune fermă în cazul apariției acestora.

Bibliografie

1. Albala D.M., Assimos D.G., Clayman R.V., Denstedt J.D., Grasso M., Gutierrez-Aceves J. et al. *Lower pole*

I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis – initial results. Journal of Urology, 2001; 166(6):2076–2080.

2. Breda A., Ogunyemi O., Leppert J.T., Lam J.S., Schulam P.G., *Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for single intrarenal stones 2 cm or greater -- is this the new frontier?* J. Urol., 2008; 179(3):981-984.

3. Carlsson P., Kinn A.C., Tiselius H.G., Ohlsen H., Rahmqvist M., *Cost effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for medium-sized kidney stones. A randomized clinical trial.* Scandinavian Journal of Urology & Nephrology, 1992; 26 (3):257–263.

4. Clayman R. V., Elbers J., Miller R.P. et al., *Percutaneous nephrostomy: assessment of renal damage associated with semi-rigid (24F) and balloon (36F) dilation.* J. Urol., 1987; 138(1):203–206.

5. Denstedt J.D., Razvi H.A., Dushinski J. et al., *Percutaneous treatment of large and staghorn renal calculi.* J. Endourol., 1996; 10(Supp. 1):S140.

6. Desai M.R., Kukreja R.A., Desai M.M. et al., *A prospective randomized comparison of type of nephrostomy drainage following percutaneous nephrostolithotomy: large bore versus small bore versus tubeless.* J. Urol., 2004; 172 : 565–567.

7. Paul E.M., Marcovich R., Lee B.R. and Smith A.D., *Choosing the ideal nephrostomy tube.* BJU International, 2003, 92: 672–677.

8. Feng M.I., Tamaddon K., Mikhail A., Kaptein J.S., Bellman G.C., *Prospective randomized study of various techniques of percutaneous nephrolithotomy.* Urology, 2001; 58 : 345–350.

9. Gallucci M., Fortunato P., Schettini M., Vincenzoni A., *Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery.* J. Endourol., 1998;12:509–512.

10. Goodwin W.E., Casey W.C., Wolf W., *Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis.* J.A.M., 1955; 157: 891-894.

11. Grasso M., Ficazzola M., *Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi.* J. Urol., 1999; 162(6): 1904-1908.

12. Guidelines on Urolithiasis 2011 http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urolithiasis.pdf

13. Gupta R., Kumar A., Kapoor R., Srivastava A., Mandhani A., *Prospective evaluation of safety and efficacy of the supracostal approach for percutaneous nephrolithotomy.* BJU Int., 2002; 90:809–813.

14. Kim S.C., Kuo R.L., Lingeman J.E. *Percutaneous nephrolithotomy: an update.* Curr. Opin. Urol., 2003; 13:235–241.

15. Kim S.C., Timmouth W.W., Kuo R.L. et al., *Using and choosing a nephrostomy tube after percutaneous nephrolithotomy for large or complex stone disease: a treatment strategy.* J. Endourol., 2005; 19(3):348–352.

16. Kukreja R.A., Desai M.R., Sabnis R.B., Patel S.H. *Fluid absorption during percutaneous nephrolithotomy: does it matter?* J. Endourol., 2002; 16: 221–224.

17. Lee W.J., Smith A.D., Cubelli V., et al., *Complications of percutaneous nephrolithotomy.* Am. J. Roentgenol., 1987; 148: 177–180.

18. Liatsikos E.N., Kapoor R., Lee B., Jabbour M., Barbalias G., Smith A. D. *Angular percutaneous renal access. Multiple tracts through a single incision for staghorn calculous treatment in a single session.* Eur. Urol., 2005; 48: 832–837.
19. Maheshwari P.N., Andankar M.G., Bansal M., *Nephrostomy tube after percutaneous nephrolithotomy: large bore or pigtail catheter?* J. Endourol., 2000; 14: 735–737.
20. Michel M.S., Trojan L., Rassweiler J.J., *Complications in Percutaneous Nephrolithotomy.* European urology, 2007, 51, 899–906.
21. Netto Jr. N.R., Ikonomodis J., Ikari O., Claro J.A., *Comparative study of percutaneous access for staghorn calculi.* Urology, 2005; 65:659–663.
22. Patel R.D., Newland C., Rees Y., *Major complications after percutaneous nephrostomy – lessons from a department audit.* Clin. Radiol., 2004; 59:766–769.
23. Pearle M.S., Lingeman J.E., Leveillee R., Kuo R., Preminger G.M., Nadler R.B., et al. *Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less.* Journal of Urology, 2005; 173(6):2005–2009.
24. Pietrow P.K., Auge B.K., Lallas C.D. et al., *Pain after percutaneous nephrolithotomy: impact of nephrostomy tube size.* J. Endourol., 2003; 17(6):411–4.
25. Robert M., Drianno N., Marotta J. et al., *The value of retrograde ureterorenoscopy in the treatment of bulky kidney calculi.* Prog. Urol., 1997; 7(1): 35–41.
26. Segura J.W., Le Roy A.J., *Percutaneous lithotripsy.* Urology, 1984, XXIII, 5.
27. Segura J.W., *Percutaneous endourolgy. Vascular complications.* World J. Urol., 1985, 3.
28. Segura J.W., Patterson D.E., LeRoy A.J., et al. *Percutaneous removal of kidney stones: review of 1,000 cases.* J. Urol., 1985; 134:1077–1081.
29. Srivastava A., Singh K.J., Suri A., *Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: are there any predictive factors?* Urology, 2005; 66:38–40.
30. Stoller M.L., Bolton D., St. Lezin M., Lawrence M., *Percutaneous nephrolithotomy in the elderly.* Urology, 1994; 44:651–654.
31. Tiselius H.G., Ackerman D., Alken P. et al., *Guidelines on urolithiasis.* Guidelines, European Association of Urology, 2006; p. 1-79.

Rezumat

Scopul lucrării a fost analiza retrospectivă a rezultatelor NLP în vederea stabilirii indicațiilor terapeutice corecte. A fost studiat un lot de 79 de pacienți la care s-a efectuat NLP pentru litiază renală pe parcursul anului 2011. Succesul metodei a fost de 78.5%, eșecul procedurii a fost cauzat de complicații intraoperatorii care au impus repetarea procedurii sau recurgerea la altă metodă de tratament. Rata complicațiilor minore a fost de 18.5%, cele majore: perforație de colon și urinom paranefral s-au întâlnit în 2.52% cazuri. În concluzie, nefrolitotomia percutanată este o intervenție indispensabilă terapiei multimodale a litiazei renale. NLP este o metodă eficientă în rezolvarea diferitelor tipuri de litiază renală, beneficiile majore ale acestei metode miniinvasive sânt remarcate mai ales în cazurile

dificile (litiază complexă). Complicațiile majore, deși rare, sunt redutabile și necesită depistare timpurie și acțiune fermă în cazul apariției lor.

Summary

Retrospective analysis of the results of NLP to establish the correct therapeutic indications. In the study was included 79 patients with urolithiasis undergoing PCNL in 2011 year. The success of the method was 78.5%, procedure failure was due to intraoperation complications and was necessary to repeat the procedure or to use another method of treatment. The rate of minor complication was 18.5%, the most difficult major complication was 2.52%: perforation of the colonum and paranephral urinoma. Conclusions: in the multimodal approach of urolithiasis PCNL is indispensable method of treatment; PCNL is effective method in the treatment of diferent types of kidney stones, the major advantage of this miniinvasive method are important in difficult situations, (complex stones). Major complications are no so frequent, we must put immediate diagnosis and immediate action if this complications appears.

Резюме

Цель работы – ретроспективный анализ результатов ЧНЛТ, с целью определения правильных показаний к терапии. В исследование были включены 79 пациентов с мочекаменной болезнью, перенесших ЧНЛТ в 2011 году. Успех метода был зафиксирован в 78.5% случаев, неудачи были связаны с интраоперационными осложнениями, которые вызвали необходимость повторения процедуры или применения других методов лечения. Частота незначительных осложнений составила 18.5%, частота серьезных осложнений, таких как: перфорация толстого кишечника и околопочечного мочевого затека, составила 2.52%. Чрескожная нефролитотомия является незаменимым методом в комплексном лечении мочекаменной болезни почек. ЧНЛТ является эффективным методом разрешения различных типов почечных камней, основные преимущества этого миниинвазивного метода зафиксированы особенно в сложных случаях (сложные камни почек). Серьезные осложнения, будучи редкими, являются значимыми и требуют ранней диагностики и решительных действий.

THE ROLE OF OPEN SURGICAL TREATMENT IN STAGHORN LITHIASIS

Andrei Galescu, doctoral study,
Emil Ceban, dr., Associated professor,
SUMPH “Nicolae Testemitanu”

Introduction

Urinary stones disease is placed on third place in urological diseases structure, which is from 10% to 40%, yielding only urinary infection and prostate pathology, representing 59.6% of all renal pathologies [1, 2].

Nephrolithiasis is an estimated frequency between 1.0% and 4.0% of the general population is very rare in young people and affects mainly older people, with a frequency of 70% in patients between four six decades of life, tooth that up to 11% of patients become disabled [3, 4, 5, 6]. Kidney stones disease is placed on the third place in the structure of disability, yielding only oncological diseases and urinary infections [7].

Staghorn calculi (SC) is defined by the presence of stone in pylon and more than two groups of calyx. [8]. Staghorn calculi is a special form of urinary lithiasis, differing in form and also by etiopathogenic aspect, symptoms and therapeutic management [2, 9]. This form of stones is a serious pathology which is placed on the first places in urinary [10].

By the early 60 years, most doctors urologists were followers of conservative treatment of staghorn nephrolithiasis. Frequently these patients were hospitalized in the clinic with severe infections, nephrosclerosis or renal failure.

In 1970 the city of Tokyo has been the International Congress of Urology, dedicated of coralliforme urolithiasis. This favored the deeper study of this pathology and expanded indications for surgical treatment in this population.

At present most authors are in favor of active treatment of staghorn lithiasis. These changes are caused by pyelonephritis. Inflammatory process spreads mainly in the gap and lead to renal compression and massive destructive collecting tubules and nephrons.

Staghorn lithiasis results of surgical treatment must be assessed according to the following criteria:

- Complete removal of the calculi (rate "Stone Free").
- The need for repeated application of auxiliary procedures.
- Assessment of complications, which directly reflects on the operated kidney function [1, 2, 13, 14].

Because contemporary methods of diagnosis and treatment of urolithiasis, the frequency CL decreased significantly in recent years and currently represents about 5% of all forms of urolithiasis. Implementation in practice Urology miniminvasive methods of treatment, such as percutaneous nephrolithotomy (NLP), extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) have changed tactics surgical treatment of urolithiasis. These methods have allowed to significantly reduce the rate of serious complications and increased efficacy SC, which considerably reduced the frequency of open operations [15, 16, 17].

Even in these conditions open surgery by nephrolithotomy remains highly effective in the management of patients with staghorn calculi [18-20]. Directions to open surgery can be divided into: absolute (hematuria, acute pyelonephritis, paranephritis, anuria) and relative (painful syndrome, progressive increase of the stone forming, decreased kidney function). Conservative treatment is only when they are due to contraindications associated pathologies or when the patient refuses surgery [21].

Some urologists have expanded indications for the treatment by nephrolithotomy in SC, arguing that the fact that the rate of "stone free" in such processes is the biggest, reaching the 100% [2, 18-20, 22].

Rocco F. et al (1999) states that compliance with the anatomical landmarks, open surgery are most effective in the treatment of SC. Term results of these procedures are satisfactory, as in a stage can be removed completely calculated mass, residual fragments and preventing chronic infection of the kidney [23].

Nephrotomy incisions, especially preserved renal parenchyma requires great experience of the surgeon, because complete removal and suturing of renal parenchyma, may increase during ischemia and intraoperative bleeding. Unfortunately, some surgeons perform an operation with duration of ischemia as "warm" 30 – 40 min. Multiple studies have demonstrated that prolonged ischemia decreased renal function may occur frequently necrotic papillitis and hematuria [24-27].

It is clear that indications of nephrolithotomy should be strictly limited must be performed in thin renal parenchyma and stone localized in pylon intrarenal type or mainly localized stones in calyx [26, 27].

The purpose of the study

Description of the method of open surgery by nephrolithotomy for coralliform calculi performed in our clinic of evaluation by own results.

Materials and methods

Between the years 2001–2010, in the Urology Clinic of Republican Clinical Hospital, was treated 78 patients with SC by nephrolithotomy. The number of operations carried out by the year of study are presented in *fig. 1*.

Age of patients ranged from 23 to 73 years, average age was 46.13 years (*tab. 2*). In the study group patients according to sex distribution was 26 (33.3%) men and 52 (66.7%) – women (*tab. 1*). All patients were investigated clinically and laboratory standards of the examination schedule.

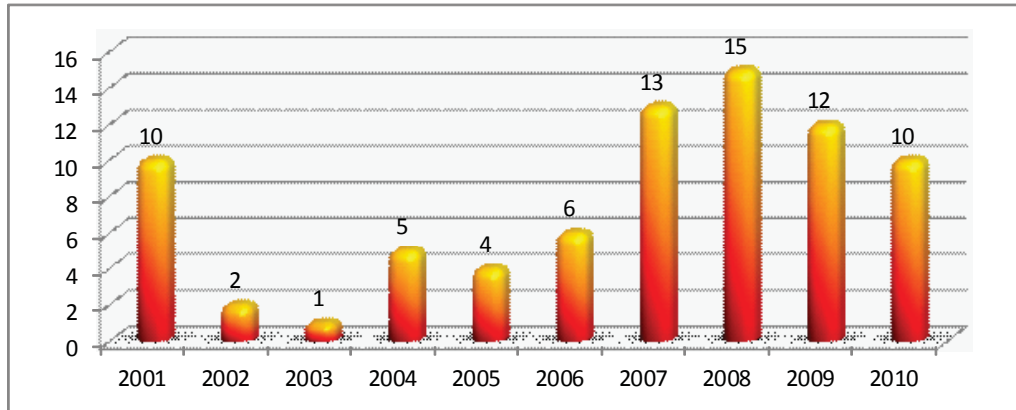


Figure 1. Number of operations performed in CL.

Table 1

Sex ratio structure.

Sex	Nr.	%
Male	26	33.3
Female	52	66.7

Table 2

Grouping patients depending on age group.

Age	Nr.	%
21-39 years	14	17.9
40-59 years	48	61.5
more than 60	16	20.5

According to the case, morphology and radiological properties of stones study group patients were divided as follows: staghorn secondary lithiasis was present in 3 (6.5%) patients, radiopaque calculi were detected in 44 (95.7%) cases. Lithiasis Roentghen negative was (4.3%) patients (tab. 3). According of stones location (tab. 4), were assigned: Right 25 (32.1%), the left 44 (56.4%), bilateral 9 (11.5%). The relative sizes of the stones ranged from 3 to 7 cm, with an average of 3.44 ± 0.9 cm. Multiple calculi (including multiple stones in pelvis) were present in 15 (18.8%) patients (fig. 2).

Table 3

Grouping of patients according to radiological criteria of stones.

Radiological criteria of stones	Nr.	%
Rg negativ	4	5,13
Rg pozitiv	74	94,87

Table 4

Distribution of patients according to the stone location.

Stone location	Nr.	%
Bilateral	9	11.5
Right side	25	32.1
Left side	44	56.4

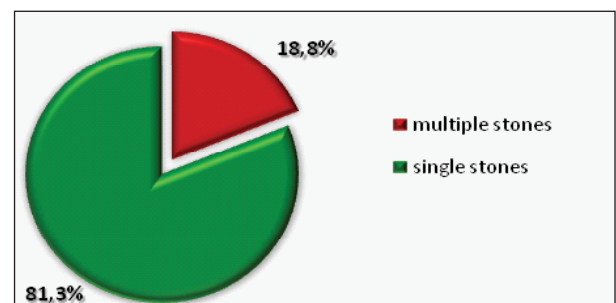


Figure 2. Distribution of stones (including multiple stones in pelvis) to the patients.

Distribution (percentage) of patients classified after Moores and O`Boyle is shown in table 5. Staghorn stones was found in 37 overall (47.4%) and partial in 41 staghorn calculi (52.6%) cases.

To assess kidney function was affected by the proposed method Gycev used in 1986. The share of patients according to the classification proposed by K. B. Xypueв, with assessment and grading of kidney deficiency affecting secretion is shown in table 6.

Table 5

Number of patient with staghorn lithiasis classification after Moores and O`Boyle.

Tip	Nr.	%
Tip A	25	32,1
Tip B	19	24,3
Tip C	29	37,2
Tip D	0	0
Tip E	5	6,4

Table 6

Number of patients according to the classification proposed by K. B. Xypueв (renal secretion deficit in %).

Secretion deficit	Nr.	%
F-1 (0 - 20%)	28	39.5
F-2 (21 - 50%)	32	40.0
F-3 (51 - 70%)	18	23.1
F-4 (71 - 100%)	0	0

Oxalate stones in 22 (28.2%) cases, uric stones – 4 (5.1%) cases, phosphates – 10 (12.9%) cases, stones mixed – 4 (5.1%) cases. In 38 (47.8%) composition of stones has not been determined (tab. 7).

In all patients undergoing surgery chronic pyelonephritis was present on the affected side, in the acute phase – 9 (10.2%) in remission phase – 16 (18.2%) in the latent phase – 53 (71.6 %) cases (tab. 8).

Table 7

Distribution according to the chemical structure of stones.

Chemical structure of stones	Nr.	%
Oxalic	22	28.2
Phosphate	10	12.8
Uric	4	5.1
Mixed	4	5.1
Not determine	38	48.7

Table 8

Frequency of chronic pyelonephritis in study.

Chronic pyelonephritis	Nr.	%
Acute	9	10.2
Latent	53	71.6
Remission	16	18.2

Results and discussion

Lot of patients described above underwent surgery: the bivalve nephrolithotomy in 18 (23.1%) cases, anatomic nephrolithotomy with refrigeration 5 (6.4%) cases, radial nephrolithotomy in 23 (29.5%) cases, calyx resection – in 4 (5.1%) cases and 28 (35.9%) by pyelonephrolithotomy (tab. 9).

Table 9

Performed surgery.

Performed surgery	Nr.	%
Bivalve nephrolithotomy	18	23.1
Anatomic nephrolithotomy with refrigerations	5	6.4
Radial nephrolithotomy	23	29.5
Pyelonephrolithotomy	28	35.9
Calycotomy	4	5.1

In cases where renal parenchyma is preserved above the stone, increase the risk of significant bleeding during incision. To reduce the risk of bleeding during surgery renal ischemia was obtained by the following methods:

- Renal artery clipping was applied refrigeration kidney in 5 (6.4%) cases
- vascular pedicle clamping (artery + vein) in 32 (41.1%) cases

- vascular pedicle digital clipping in 12 (15.4%) cases

Renal ischemic times ranged from 7-35 min, mean 13.9 ± 7.06 ischemia was min. Without pedicolului vascular clamping was applied in only 29 (37.1%) cases.

The lack of bleeding allows us to remove large stones with a relatively small incision. Place of incision was made on the „avascular renal line” (Brodell line), which corresponds to 0.5 to 1.0 cm posterior edge of the convex side of the kidney [28]. So nephrotomic incisions were made in 15 (19.2%) cases. In other cases the incision was made in that place is the best thin renal parenchyma. In 16 (20.5%) cases were bleeding from the incision, who stopped by applying additional sutures on renal parenchyma. When we perform the nephrotomy the size of incision was 3 - 4 cm. A important condition was to keep the fibrous capsule as a basis for further application of sutures.

Decision kidney drainage or take depending on several factors: the presence of dilatation of collecting system, the frequency oft acute pylonephritis , the degree of urinary infection and restant, preferably was nephrostomy, which was conducted 43 (55.1%) patients undergoing surgery. Structure of urine deviations in operated patients is shown in figure 3.

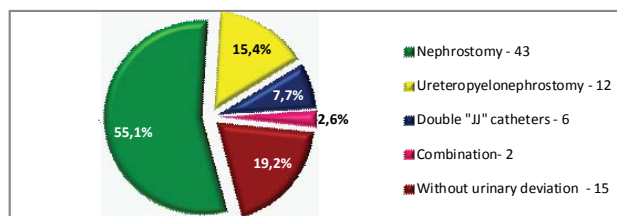


Figure 3.

An important point is the application of sutures on nephrotomy wound, correct performance of this stage is one of the essential conditions of success.

We prefer to suture the renal parenchyma application “upstairs”. Initial application process is a deep sutures renal parenchymal renal pelvis to the level, then the same wire is applied more superficial suture with approximately 0.7 cm from the capsule. The number of sutures used depends on the length of the incision is usually sufficient to apply a 3-4 sutures also, that should not be closely tied off, because after removing of forceps from kidney pedicle renal circulation occurs restore a pressure on the sutures. In the group of patients undergoing nefrolitotomieii were applied two types of sutures, “upstairs” to 53 (67.9%) patients and anatomical suture in “U” in 25 (32.1%) patients.

Sutures described above provides a good overlapping margins of the wound. The need to drain the kidney through nephrostomy application for 8-14 days

(average 11 days), or up to restore normal urinary passage.

Duration of surgery ranged between 50 and 120 min. The average time used for this type of surgery was 67.39 ± 13.28 min.

The total duration of hospitalization was 7 to 37 days, the average hospital stay being 16.19 days. Postoperative hospitalization time was 5 to 32 days, the average of 12.32 days.

To assess the effectiveness of surgical treatment was applied to evaluate the occurrence of diuresis in the kidney after surgery and functional values of pre-and postoperative kidney surgery (*tab. 10, 11*).

Table 10

The appearance of diuresis depending of the method of surgery who was applied.

	1 – 3 days p/o	4 – 6 days p/o	7 – 10 days p/o
Bivalve nephrolithotomy	-	7	11
Anatrophic nephrolithotomy with refrigerations	-	1	4
Radial nephrolithotomy	12	11	-
Pyelonephrolithotomy	18	10	-
Calycolithotomy	4	-	-

The data presented in *table 10* it is estimated that the more aggressive method has been applied appearance of the diuresis was longer and depend of the tipe of operations.

Table 11

Functional values of pre-and postoperative kidney surgery (3 months)

Before operations After operations	F 1	F 2	F 3	Total number after operations
F 1	23	11	-	31
F 2	3	17	5	25
F 3	-	5	9	14
F 4	-	1	3	4
Before operations: total number	26	30	17	73

Because the treatment tactics was described above, we have obtained success in the treatment of severe forms of nephrolithiasis. Acute pyelonephritis occurred in 18 (23.1%) patients, of which 2 (2.6%) patients with complicated severe infections of urinary tract with kidney removal.

Postoperative bleeding:

Early – were present in 5 (6.4%) patients, which 4 (5.12%) was resolved conservatively, and in one

(1.28%) case was made reoperations with repeated suturing renal parenchyma .

Late – were in 7 (8.97%) cases, of which 3 (3.85%) patients required surgical treatment was repeated by nephrectomy because of profuse bleeding, the remaining four (5.13%) cases were resolved conservatively.

Late postoperative nephrosclerosis was detected in 4 (5.13%) patients.

In most patients the stone mass was removed a single step, obtaining the rate “STONE FREE” of 94.70%. Restant fragments, most of which up to 5 mm in diameter were resolved with litholitic drugs and / or ESWL.

Conclusions

1. Radical surgical tehncis with minimal trauma and bleeding, for removing stones, are the basic direction in the treatment of CL.

2. Despite the probability of any severe complications after nephrotomy the opening of renal parenchyma offers very good possibilities to visualize the kidney parenchyma and collecting system, which give a possibility to remove the stone in one step and increase the rate of “Stone Free”.

3. Getting the correct indications and selection, based on data pre-and intraoperative makes the results of nephrolithotomy optimal for patients with severe and complicated forms of nephrolithiasis.

Bibliography

1. Joseph W., Segura J.W., Glenn M., Dean g. et al., *Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel summary report on the management of staghorn calculi*. The American Urological Association Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel. J. Urol., 1994; 151(6): 1648-51.16.

2. Дутов В.В., *Современные способы лечения некоторых форм мочекаменной болезни*. Дис. д-ра мед. наук. М., 2001.

3. Sinescu I., Gluck G., *Tratat de urologie*. Vol II., Geavlete P. Litiaza urinară. Bucureşti, 2008: 1025-1088.

4. Тиктинский О.Л., *Мочекаменная болезнь*. О.Л. Тиктинский, В.П. Александров. – СПб, 2000, 384 с.

5. Ceban E., *Tratamentul diferențiat al calculilor ureterali*. Teza de doctor în științe medicale, Chişinău, 2003, p 3-4.

6. Stamatelou K,K., Francis M.E., Jones C.A., Nyberg L.M., Curhan G.C., *Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994*. Kidney Int., 2003; 63(5):1951-1952.

7. Панин А.Г., *Патогенез дезинтеграции, растворения мочевых камней и физические методы лечения уrolитиаза*: Автореф. дисс. докт. мед. Наук, – СПб., 2000, 39 с.

8. Blandy J.P., Singh M., *The case for a more aggressive approach to staghorn stones*. J. Urol., 1976; 1 IS: 505.

9. Meretyk S., *Complete staghorn calculi: Random prospective comparison between ESWL monotherapy and combined PCNL with ESWL*. J. Endourol., 1995, 9: 62.

10. Трапезникова М.Ф., *Современные аспекты дистанционной литотрипсии*. М.Ф. Трапезникова, В.В. Дутов. Урология и нефрология, 1999; 1: 8–12.

11. Lars Grenabo, Hans Hedelin, Silas Pettersson, *The Severity of Infection Stones Compared to other Stones in the Upper Urinary Tract*. Scand. J. Urol. Nephrol., 1985;19: 285-289.

12. Pearle M.S., Calhoun E.A., Curhan G.C., *Urologic diseases in America project: urolithiasis*. J. Urol., 2005; 173:848-857.

13. Alivizatos G., Skolarikos A., *Is there still a role for open surgery in the management of renal stones?* Curr. Opin. Urol., 2006;16(2):106-11.

14. AL-Kohlany K.M., Shokeir A.A., Mosbah A., Mohsen T., Shoma A.M., Eraky I., EL-Kenawy M., EL-Kappany H.A., *Treatment of complete staghorn stones: a prospective randomized comparison of open surgery versus percutaneous nephrolithotomy*. J. Urol., 2005;173(2):469-473.

15. Preminger G.M., Assimos D.G., Lingeman J.E., Nakada S.Y., Pearle M.S., Wolf J.S. JR., et al., Chapter 1: *AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations*. J. Urol., 2005;173:1991-2000.

16. Teichman J.M.H., Long R.D., Hulbert J.C., *Long-term renal fate and prognosis after staghorn calculus management*. J. Urol., 1995; 153: 3: 1403–1406.

17. Assimos D.G., Wrenn J.J., Harrison L.H., McCullough D.L., Boyce W.H., Taylor C.L., Zagoria R.J., Dyer R.B., *A comparison of anatomic nephrolithotomy and percutaneous nephrolithotomy with and without extracorporeal shock wave lithotripsy for management of patients with staghorn calculi*. J. Urol., 2001;145(4):710-714.

18. Thomas Knoll Peter Alken. *Management of struvite stones – pathogenesis, diagnosis, prevention and open surgical treatment*. EAU Update on stone disease, 2005: 20-29.

19. Honeck P., Wendt-Nordahl G., Krombach P., Bach T., Häcker A., Alken P., Michel M.S., *Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center*. J. Endourol., 2009; 23(7):1209-1212.

20. AL-Kohlany K.M., Shokeir A.A., Mosbah A., Mohsen T., Shoma A.M., Eraky I., EL-Kenawy M., EL-Kappany H.A., *Treatment of complete staghorn stones: a prospective randomized comparison of open surgery versus percutaneous nephrolithotomy*. J. Urol., 2005;173(2):469-473.

21. Яненко Э.К., *Коралловидный нефролитиаз*. Дис. канд. мед. наук. М., 1980.

22. Assimos D.G., *Anatomic nephrolithotomy*. Urology, 2001;57(1):161-1655.

23. Rocco F., et al: *Long-term results of intrarenal surgery for branched calculi: is such surgery still valid?* Br. J. Urol., 1998; 81: 796–800.

24. Wickham J. E. A., Hanley, H. G. & Joekes

A. M., *Regional renal hypothermia*. Brit. J. Urol., 1971;39: 727.

25. Petersen H. K., B. Broch Møller, Iversen H. G., *Regional hypothermia in renal surgery for severe lithiasis*. Scand. J. Urol. Nephrol., 1977; 11: 27-34.

26. Крендель Б.М., Джафарова М.А., Макарова Т.Н., *Сборник научных трудов*. М., 1991: 138–140.

27. Яненко Э.К. et al., *Оперативное лечение коралловидного нефролитиаза*. Урология и нефрология, 2004; 3: 8–12.

28. Nicholas D. Melissourgos, Elias N. Davilas, Aristodimos Fragoulis, Evangelos Kiminas Antonios Farmakis, *Modified Anatomic Nephrolithotomy for Complete Staghorn Calculus Disease*. Scand. J. Urol. Nephrol., 2002; 36: 426–430.

Rezumat

Implementarea în urologice a metodelor de tratament miniinviziv al litiazei urinare, așa ca nefrolitotomie percutanată (NLP), litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL), a schimbat tactica de tratament al pacienților litiazici și a micșorat rata intervențiilor chirurgicale deschise.

Chiar și în aceste condiții tratamentul chirurgical deschis prin nefrolitotomie este foarte eficient în managementul pacienților cu litiază renală coraliformă. Tehnicile chirurgicale cu hemoragie și traumatism minim, dar în același timp radicale, cu înlăturarea completă a masei calculoase sunt direcția de bază în tratamentul litiazei coraliforme. La respectarea indicațiilor și selectarea corectă a pacienților, tratamentul de elecție al litiazei renale coraliforme rămâne nefrolitotomia deschisă.

Summary

Implementation in urological practice of mini invasive methods of treatment, such as percutaneous nephrolithotomy (NLP), extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) have changed tactics in surgical treatment of urolithiasis. This aspect has contributed to considerable reduction in frequency of open surgical techniques.

Even under these conditions open surgery by nephrolithotomy remains very effective in the management of patients with staghorn lithiasis. Surgical techniques with minimal trauma and bleeding, but also radically effective for removing stones, are the basic direction of staghorn lithiasis treatment. Getting the indications and proper patient selection, nephrolithotomy cause results to be optimal for patients with severe forms of nephrolithiasis.

Резюме

Введение в урологическую практику миниинвазивных методов лечения, таких как чрескожная нефролитотомия, дистанционная ударноволновая литотрипсия, радикально поменяло тактику в хирургическом лечении уrolитиаза. Это проявляется значительным уменьшением числа открытых операций.

Но даже на современном этапе открытая нефролитотомия остается очень эффективной в лечении пациентов с коралловидным нефролитиазом. Хирургические методы с минимальным травматизмом и кровопотерей, а также радикальное удаление камней, являются

основным направлением в лечении кораллоидного нефролитиаза. При соблюдении показаний и правильном отборе пациентов, нефролитотомия является оптимальным выбором для пациентов со сложными формами нефролитиаза.

MICROALBUMINURIA ŞI PROTEINURIA ÎN EVALUAREA PACIENŢILOR CU DIABET ZAHARAT COMPLICAT CU PIELONEFRITĂ ACUTĂ

Eduard Pleşca, asist. univ.,
USMF „Nicolae Testemiţanu”

Introducere

Microalbuminuria este un indicator timpuriu al malfuncţiei renale la pacienţii cu diabet zaharat şi permite diagnosticarea, precum şi stadializarea iniţială a nefropatiei diabetice [2]. Proteinuria se consideră a fi un marker mai puţin specific al disfuncţiei renale, fiind în schimb un mijloc de diagnostic util nu numai la bolnavii diabetici, ci şi la cei cu alte nefropatii glomerulare [4]. Luând în consideraţie faptul că ambii parametri reflectă prezenţa şi gravitatea disfuncţiei endoteliale, teoretic poate exista o legătură între riscul sporit de supurare a focarelor de invazie infecţioasă, procesul septic general şi nivelul microalbuminuriei şi/sau proteinuriei [3]. De asemenea, există un număr de lucrări care au evaluat legătura dintre prezenţa şi severitatea proteinuriei şi rezultatele examenului bacteriologic al urinei [1, 5].

Scopul acestui studiu este precizarea corelaţiilor, precum şi a valorilor predictive ale microalbuminuriei şi proteinuriei la pacienţii cu diabet zaharat complicat cu pielonefrită acută.

Material şi metode

Lotul examinat a inclus 90 de pacienţi cu diabet zaharat complicat cu pielonefrită acută: 27 au suferit de diabet zaharat de tip 1, iar 63 de pacienţi – de diabet zaharat de tip 2. Vârsta medie a pacienţilor a fost $50,49 \pm 1,79$ ani, cu variaţii de la 19 până la 81 de ani.

Diabetul zaharat a fost primar depistat la 11 (12,2%) bolnavi, a fost diagnosticat cu 1-5 ani în urmă la 25 (27,78%) pacienţi, cu 6-10 ani în urmă – la 20 (22,2%) cu, 11-15 ani în urmă – la 23 (25,56%) pacienţi, cu 16-20 de ani în urmă – la 9 (10%) şi mai mult de 20 de ani în urmă – la 2 (2,22%) bolnavi. Complicaţii locale purulente am depistat în total la 26 (28,9%) pacienţi, iar urosepsis – la 18 (20%).

Suplimentar la studiul personal prospectiv, am cercetat baza de date „PubMed”, utilizând formula (proteinuria or microalbuminuria) „AND pyelonephritis AND diabetes”. În urma acestei căutări, am depistat 58 de articole, dintre care 9 au întrunit criterii de relevanţă. Studiul statistic a fost făcut cu ajutorul programului „Statistica 7”.

În această lucrare ştiinţifică am utilizat metodele statisticii de bază pentru evaluarea generală a parametrilor studiaţi, metoda Spearman – pentru determinarea corelaţiilor simple, metoda Wald-Wolfowitz – pentru evaluarea grupurilor de pacienţi şi data mining / classification tree – având drept scop precizarea valorii predictive a unor din parametri evaluaţi. Valorile „p” sub 0,05 au fost considerate statistic veridice.

Rezultate şi discuţii

Proteinuria a fost apreciată la 72 de pacienţi investigaţi, fiind înregistrate valori medii de $0,42 \pm 0,09$ g/l, variaţiile de la 0,01 g/l până la 3,7 g/l, median a fost egală cu 0,18 g/l. Microalbuminuria a fost determinată la 30 de bolnavi. Acest lot de pacienţi a fost omogen cu totalitatea pacienţilor evaluaţi şi astfel rezultatele depistate pot fi generalizate pentru toţi bolnavii cu diabet zaharat, înrolaţi în studiu. Microalbuminuria a fost în medie egală cu $28,99 \pm 4,52$ mg/l, cu oscilaţii de la 1 mg/l până la 100 mg/l şi valorile medii egale cu 20,45 mg/l.

Pielonefrita apstematoasă a fost diagnosticată la 12 din 72 de pacienţi cu diabet zaharat şi proteinurie determinată. La pacienţii cu această complicaţie a fost înregistrat un nivel sporit de proteinurie ($0,51 \pm 0,21$ g/l), în comparaţie cu cei fără pielonefrită apstematoasă ($0,40 \pm 0,09$ g/l). Carbuncului renal a fost determinat la 9 din 72 de pacienţi, valoarea medie a proteinuriei la bolnavii cu prezenţa acestei complicaţii purulente locale al pielonefritei acute a fost egală cu $0,57 \pm 0,38$ g/l, iar în lotul pacienţilor fără această complicaţie – cu $0,40 \pm 0,09$ g/l. Abcesul renal a fost prezent la 10 din 72 de pacienţi cu proteinurie evaluată, iar nivelul proteinuriei a fost de asemenea semnificativ mai mare la bolnavii cu această complicaţie: $0,53 \pm 0,28$ g/l versus $0,40 \pm 0,09$ g/l.

Formarea unui grup comun de pacienţi cu complicaţii purulente locale ne permite aprecierea comparativă a rezultatelor anterior obţinute. Din 72 de pacienţi cu proteinurie determinată, la 22 au fost prezente complicaţiile locale purulente (la un pacient ar putea fi diagnosticate simultan mai mult de o complicaţie locală purulentă). Nivelul de proteinurie la aceşti bolnavi a fost semnificativ mai mare: $0,51 \pm 0,16$ g/l în comparaţie cu $0,35 \pm 0,09$ g/l ($p < 0,05$). Nivelul microalbuminuriei nu a fost statistic diferit între aceste grupuri: $25,42 \pm 8,86$ mg/l versus $29,54 \pm 5,08$ mg/l ($p > 0,05$). Referitor la pacienţii cu urosepsis, nu am determinat diferenţe statistic veridice în funcţie de nivelul microalbuminuriei ($32,87 \pm 8,92$ mg/l versus $28,56 \pm 4,95$ mg/l ($p > 0,05$)) sau proteinuriei ($0,45 \pm 0,24$ g/l versus $0,41 \pm 0,09$ g/l; $p > 0,05$).

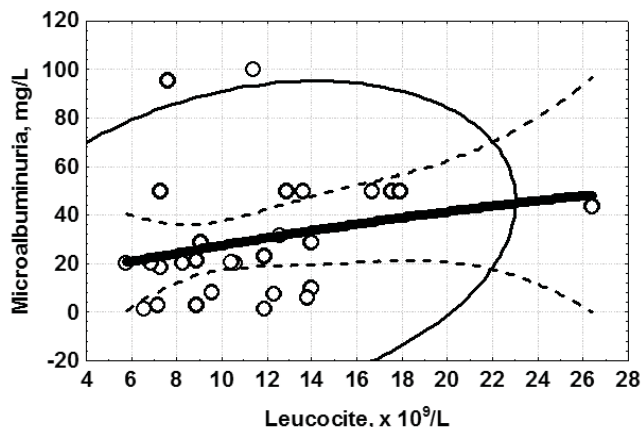


Figura 1. Corelația dintre nivelul microalbuminuriei și numărul absolut de leucocite în hemoleucogramă.

Studiul efectuat a demonstrat că nivelul proteiuriei este în medie mai mare la pacienții cu diferite complicații locale purulente ale pielonefritei acute, diagnosticate la pacienții cu diabet zaharat.

Studiul corelațional al microalbuminuriei a demonstrat prezența corelațiilor statistic veridice directe a nivelului de microabluminurie cu numărul

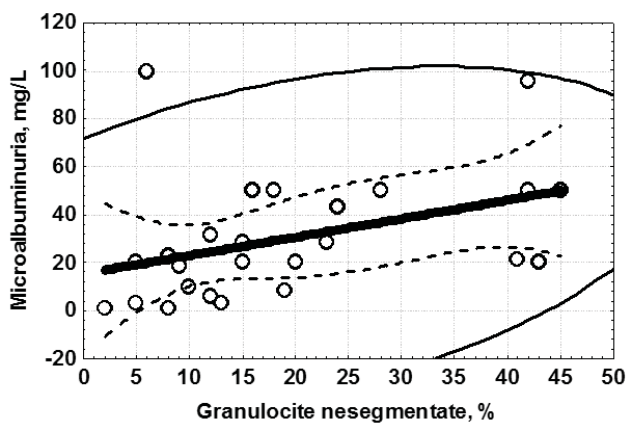


Figura 2. Corelația dintre nivelul microalbuminuriei și ponderea relativă de granulocite nesegmentate în hemoleucogramă.

absolut de leucocite ($p < 0,05$) (figura 1), cu ponderea granulocitelor nesegmentate („formelor tinere” ale polimorfonuclearelor) ($p < 0,05$) (figura 2) și valorile vitezei de sedimentare a sângelui ($p < 0,05$) (figura 4). În același timp, studiul statistic efectuat a depistat o corelație inversă între microalbuminurie și ponderea relativă a limfocitelor în leucoformula analizei gene-

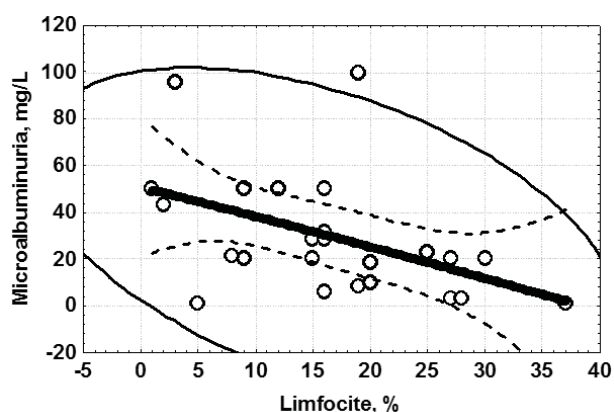


Figura 3. Corelația dintre nivelul microalbuminuriei și ponderea relativă de limfocite în hemoleucogramă.

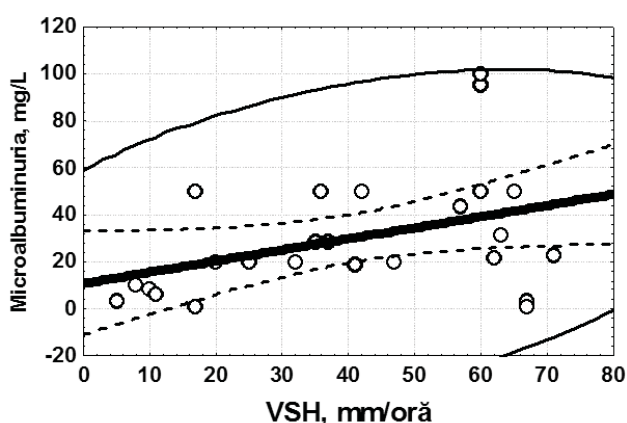


Figura 4. Corelația dintre nivelul microalbuminuriei și viteza de sedimentare a hematiilor.

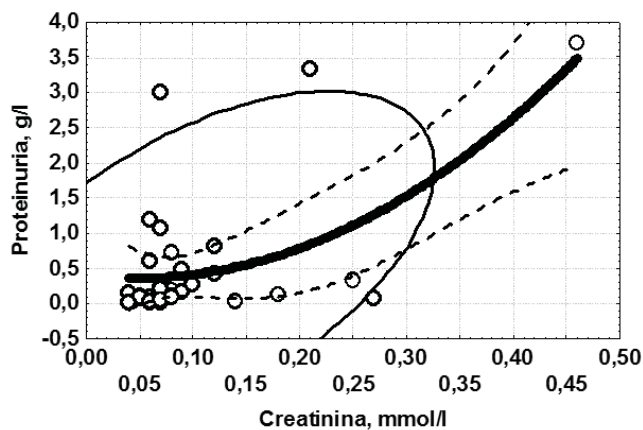


Figura 5. Corelația dintre proteiurie și nivelul creatininei în ser.

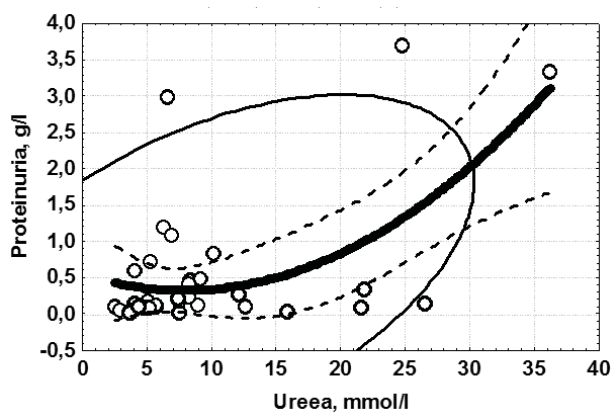


Figura 6. Corelația dintre proteiurie și nivelul ureei în ser.

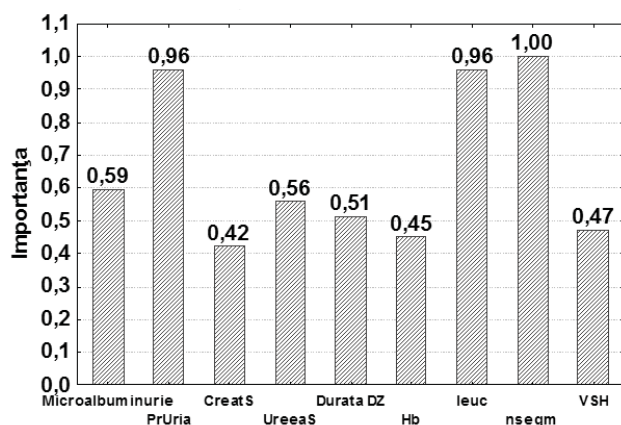


Figura 7. Influența relativă a diferiților factori asupra dezvoltării complicațiilor purulente locale.

rale de sânge ($p < 0,05$) (figura 3). Astfel, datele acumulate demonstrează corelații multiple între valoarea microalbuminuriei și semnele biologice ale sindromului inflamator general.

Studierea corelațiilor proteinuriei a demonstrat existența unor dependențe directe între nivelul proteinuriei și valorile creatininei ($p < 0,01$) (figura 5) și ureei ($p < 0,01$) (figura 6). Existența unor astfel de corelații demonstrează rolul proteinuriei la pacienții cu diabet zaharat complicat cu pielonefrită acută ca marker indirect al insuficienței renale cronice.

În continuare am studiat valoarea predictivă a diferiților parametri de laborator în prognozarea dezvoltării complicațiilor locale purulente și sistemice (urosepsisul) ale pielonefritei acute. Ca factori de prognostic am selectat valorile microalbuminuriei, proteinuriei, concentrației serice ale creatininei și ureei, durata diabetului zaharat, nivelul hemoglobinei, numărul absolut de leucocite în sânge, valorile absolute ale vitezei de sedimentare a hematiilor, ponderea relativă a granulocitelor nesegmentate în leucoformulă. Proteinuria (importanța = 0,96), numărul absolut de leucocite în sânge (importanța = 0,96) și ponderea relativă a formelor tinere de polimorfonucleare (importanța = 1,00) au valoare predictivă majoră privind riscul de dezvoltare a complicațiilor purulente locale în cazul pielonefritei acute (figura 7).

De asemenea, este necesar de menționat valoarea predictivă destul de înaltă a microalbuminuriei (importanța = 0,59), concentrației ureei sangvine (importanța = 0,56) și duratei diabetului zaharat (importanța = 0,51). Analizând statistic acești parametri la pacienții cu urosepsis, am obținut rezultate evident diferite: un rol predictiv major li se poate atribui simultan la trei factori: concentrația hemoglobinei în sânge (anemie) (importanța = 1,00), concentrația ureei în ser (importanța = 1,00) (hipercatabolism și, probabil, insuficiență renală cronică preexistentă) și nivelul

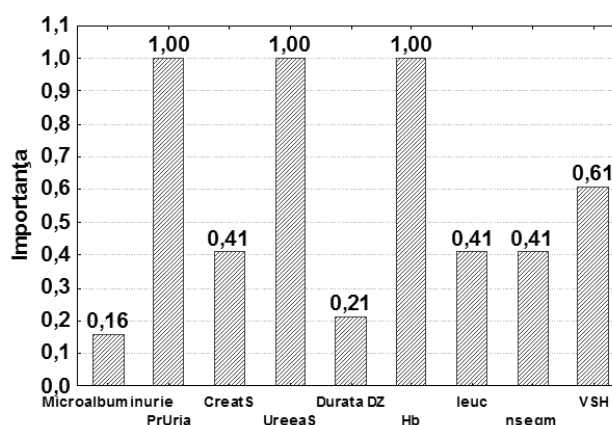


Figura 8. Influența relativă a diferiților factori asupra dezvoltării urosepsisului.

proteinuriei (importanța = 1,00). În caz de coexistență a acestor factori la un pacient cu semne de pielonefrită acută, riscul de dezvoltare a urosepsisului este extrem de înalt. Rolul predictiv al vitezei de sedimentare a hematiilor este la fel foarte înalt (importanța = 0,61).

Urocultura a fost efectuată pentru 63 din pacienții examinați. La 35 a fost determinată simultan proteinurie și au fost înregistrate rezultate negative ale uroculturii sau urocultură pozitivă pentru *E. Coli*. Am determinat prezența diferenței statistice semnificative între nivelul proteinuriei la pacienții cu urocultură negativă ($0,32 \pm 0,05$ g/l) și cu urocultură pozitivă pentru *E. Coli* ($0,39 \pm 0,07$ g/l) ($p < 0,05$). O situație similară am determinat și pentru microalbuminurie: a fost înregistrat un nivel sporit de microalbuminurie anume la bolnavii cu urocultură pozitivă cu *E. coli* ($20,39 \pm 9,76$ mg/l), în comparație cu cei cu urocultură negativă ($39,52 \pm 8,24$ mg/l) ($p < 0,05$). Aceeași tendință a fost determinată pentru proteinurie și microalbuminurie și în comparație între grupele de pacienți care au avut urocultură pozitivă (proteinurie = $0,562 \pm 0,09$ g/l; microalbuminurie = $33,36 \pm 5,19$ mg/l), versus cei cu urocultură negativă (proteinurie = $0,387 \pm 0,08$ g/l; microalbuminurie = $21,79 \pm 4,99$ mg/l) ($p < 0,05$). Astfel, tendința menționată într-un număr de lucrări științifice publicate anterior și-a găsit confirmare în studiul nostru [1, 5].

Concluzii

Am demonstrat că nivelul microalbuminuriei la pacienții cu diabet zaharat corelează cu leucocitoza și VSH, având astfel valoare predictivă în aprecierea severității sindromului inflamator general. Această corelație apare în debutul pielonefritei acute și dispare deja la a 5-7-a zi de tratament. În schimb, nivelul proteinuriei corelează cu gradul de afectare cronică a funcției renale și persistă pe parcursul întregii perioade de spitalizare. Intensitatea proteinuriei a corelat cu dezvoltarea complicațiilor locale purulente ale pielonefritei acute.

Bibliografie

1. Brauner A., Ostenson C.G., *Bacteremia with P-fimbriated Escherichia coli in diabetic patients: correlation between proteinuria and non-P-fimbriated strains.* Diabetes Res., 1987; 6(2):61-65.
2. Maharjan B.R., Bhandary S., Risal P., Sedhain A., Shakya P.R., Gautam M., *Microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetes.* J. Nepal Health Res. Council., 2010; 8(2):110-115.
3. Prakash J., Sen D., Kumar N.S., *Non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus.* J. Assoc. Physicians India, 2001; 49:415-420.
4. Tănase A., Cepoida P., *Insuficiența renală.* Chișinău: "Tipografia-Sirius" SRL, 2009, 380 p.
5. Turan H., Serefhanoglu K., Torun A.N., Kulaksizoglu S., Kulaksizoglu M., Pamuk B., Arslan H., *Frequency, risk factors, and responsible pathogenic microorganisms of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus.* Jpn. J. Infect. Dis., 2008; 61(3):236-238.

Rezumat

A fost efectuat un studiu prospectiv pe un lot din 90 de pacienți cu diabetul zaharat de tipurile 1 și 2, complicat cu pielonefrită acută, spitalizați în IMSP Spitalul clinic municipal „Sfântă Treime”. Pacienții examinați au fost supuși evaluării clinico-paraclinice complexe, repetate în dinamică la distanță de 1-2-3 săptămâni. Evaluarea corelațională prin metoda Spearman a determinat rolul predictiv al nivelului de microalbuminurie vizavi de gravitatea inflamației generale și riscul sporit de dezvoltare a complicațiilor locale purulente la pacienți cu nivel sporit de proteinurie. Suplimentar, nivelul proteinuriei a corelat cu severitatea insuficienței renale cronice.

Summary

There were performed a prospective study of 90 patients with type 1 and 2 diabetes mellitus complicated by acute pyelonephritis and admitted to the PMSI Clinical Municipal Hospital nr. 3. The enrolled patients were examined thoroughly by different clinical and paraclinical methods, repeated after 1-2-3 weeks. Correlation evaluation by Spearman method has determined the predictive role of microalbuminuria regarding the severity of general inflammation and the high risk of the local purulent complications' development in patients with high proteinuria level. Supplementary, the high level of proteinuria correlated with the reduction of the kidney function.

Резюме

Было проведено проспективное исследование группы из 90 пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, госпитализированных в ОМСУ Городскую клиническую больницу № 3. Данные пациенты были комплексно обследованы при помощи различных клинических и параклинических исследований, повторенных через 1-2-3 недели. Исследование корреляций по методу Спирмана определило прогностическую роль микроальбуминурии при оценке тяжести син-

дрома общего воспаления, а также повышенный риск развития местных гнойных осложнений у пациентов с повышенным уровнем протеинурии. Уровень протеинурии дополнительно коррелировал с тяжестью хронической почечной недостаточности.

**CONCEPTUL DE ABORDARE
SISTEMATIZATĂ
A DIAGNOSTICULUI DE LABORATOR ȘI
IMPLEMENTAREA LUI
ÎN EVALUAREA INSUFICIENȚEI
RENALE CRONICE**

Petru Cepoida, dr. în medicină, medic-nefrolog,
Vera Sali, medic-laborant,
Ghenadie Scutelnic, dr. în medicină, medic-
urolog, IMSP Spitalul Clinic Republican

Introducere

Pentru diferite nozologii este caracteristică apariția unui număr înalt de dereglări ale indicilor biologici. De asemenea, majoritatea maladiilor se manifestă prin modificări patologice ale indicilor de laborator, care nu au un caracter patognomonic. În același timp, posibilitățile diagnosticului de laborator sunt în creștere permanentă. Această situație creează premise pentru optimizarea economică a evaluării de diagnostic a bolnavilor. În lucrarea științifică de față prezentăm o schemă conceptuală de diagnostic de laborator în 3 etape a pacientului ce s-a adresat *de novo* și exemplificăm abordarea de diagnostic propusă prin prezentarea algoritmului de diagnosticare a insuficienței renale cronice.

Material și metode

Cercetarea bazei de date „PubMed” cu cuvintele-cheie “laboratory diagnosis”, efectuată cu restricțiile “titlu”, “ultimii 10 ani” și “patologie umană”, a depistat 498 de articole, iar căutarea “laboratory diagnosis” AND “stage”, cu cuvintele-cheie amplasate în titlul sau rezumatul lucrării – 50 de articole. Adăugarea la căutarea îmbinării „stepwise approach” a restrâns în continuare numărul articolelor relevante până la 24 în ultimii 10 ani. Numai 9 dintre ele au fost la tema studiului efectuat. Am analizat trăsăturile comune, caracteristice algoritmilor de diagnostic diferențial al diferitelor patologii [1-3]. Această analiză ne-a permis să evidențiem 3 etape consecutive în diagnosticarea unui pacient cu tablou clinic neclar: screening, diagnosticul sindromologic și precizarea nozologiei cu determinarea severității ei.

Rezultate și discuții

Se propune o abordare conceptuală, care permite

algoritmizarea diagnosticării de laborator a patologiei umane. Conceptul propus constă în structurarea procesului de diagnostic de laborator în 3 etape, care se modifică în funcție de tabloul clinic și de rezultatele investigațiilor precedente. Diagnosticul corect, precum și veridicitatea interpretării datelor obținute trebuie să fie asigurate de utilizarea unui echipament de diagnostic modern, cu sistemele avansate și deservit de specialiști cu o calificare înaltă.

Screeningul (examenul de diagnostic general, în mai multe cazuri în scopuri profilactice sau în cadrul unei diagnosticări primare). Această etapă vizează determinarea modificărilor patologice în unul sau în mai multe sisteme ale organismului. Screeningul general se propune pacienților cu tablou clinic neclar, în special cu acuze multiple privind mai multe organe și sisteme. De asemenea, screeningul general poate fi propus pacienților pentru precizarea unor modificări, utilizând screeningul în cadrul sistemului, în care au fost determinate devieri de la normă ale indicilor de laborator investigați. Determinarea modificărilor patologice într-un sistem al organismului uman reprezintă scopul principal al acestei etape de diagnostic.

Diagnosticul sindromologic. În urma investigațiilor de laborator efectuate la această etapă se precizează sau se confirmă diagnosticul sindromologic. La această etapă sunt evaluați pacienții cu un anumit tablou clinic, care sugerează o stare patologică sau un sindrom concret. În baza diagnosticului sindromal, într-un anumit număr de cazuri este posibilă administrarea tratamentului patogenetic care, în lipsa celui etiotrop, reprezintă mijlocul principal de terapie a diferitelor maladii.

Diagnosticul maladiei sau evaluarea riscului. În cadrul acestei etape se folosesc metodele de laborator specifice pentru anumite maladii sau grupe de maladii, se determină parametrii de laborator, care indică riscul diferitelor evenimente nefavorabile. De asemenea, se utilizează tehnicile care permit precizarea evoluției și severității maladiei. În activitatea practică, această etapă de diagnostic reprezintă o continuare a diagnosticului sindromologic, pe care îl completează cu testele de diagnosticare mai specifice și mai complexe și poate fi efectuată simultan. Rezultatele celei de a treia etape de diagnostic facilitează semnificativ procesul de selectare a strategiei optime de tratament.

Screeningul general al unui pacient ce s-a adresat *de novo*, fără sindrom patologic sau o maladie concretă, va include: albumina, creatinina, alaninaminotransferaza, protrombina, lipaza, bilirubina, glicemia, colesterolul, hemoglobina, numărul absolut de leucocite, viteza sedimentării hematiilor, proteina C-reactivă, analiza generală de urină.

De asemenea, se efectuează screeningul după sisteme: cardiovascular, respirator, uropoietic, hepatobiliar, endocrin al tractului gastrointestinal și sindromul inflamației generale. Diagnosticul sindromologic este efectuat conform sindromului clinic respectiv.

Importanța elaborării unui algoritm de evaluare a pacientului cu insuficiență renală cronică este condiționată de o răspândire importantă a acestei patologii, de costul înalt al tratamentului insuficienței renale cronice terminale, precum și de posibilitate de minimizare a cheltuielilor prin diagnosticarea timpurie și prevenirea consecutivă a progresiei bolii cronice de rinichi. În primul deceniu al secolului al XXI-lea, pe plan global au fost înregistrați circa 2 mil. pacienți care au beneficiat de terapie de substituție renală în legătură cu insuficiența renală cronică terminală. Costul anual al tratamentului variază între 10,000 și 30,000 de dolari SUA [4].

Algoritmul diagnosticului de laborator al unui pacient cu insuficiență renală cronică constă în determinarea prezenței și severității acestui sindrom clinic. În continuare, poate fi ilucidată severitatea modificărilor din diferite sisteme, secundare intoxicației uremice. În special, este importantă precizarea prezenței și severității riscului cardiovascular, a modificărilor endocrine și genezei/gravității anemiei [4, 5].

Analiza generală de urină și testul Neciporenko oferă informații utile despre caracterul (glomerulopatie, tubulopatie) și etapa evolutivă a nefropatiei (remisiune, exacerbare). Reducerea considerabilă persistentă a densității urinare relative este caracteristică pentru o insuficiență renală avansată [4].

Nivelul de hemoglobină și numărul de eritrocite reflectă eventuala prezență a anemiei, care corelează atât cu diminuarea funcției renale, cât și cu dereglările absorbției diferiților nutrienți. Este unul dintre parametrii organismului uman, care poate fi relativ ușor corectat prin tratament și măsurile dietetice corespunzătoare [5].

Concentrația creatininei și ureei sunt indici direcți ai intoxicației uremice și ai gradului de disfuncție renală. Se utilizează pentru gradarea severității insuficienței renale cronice [4, 5]. Acidul uric ridicat reflectă nu numai gradul de disfuncție renală, ci și existența unui risc cardiovascular suplimentar. Nivelul lui poate fi modificat prin ajustări dietetice și pe cale medicamentoasă [5].

Proteina generală și albumina serică sunt parametrii care caracterizează statusul nutrițional al pacienților renali și sunt indispensabili la calcularea necesităților dietetice în proteine, ținând cont de dieta hipoproteică recomandată majorității bolnavilor renali [4].

Nivelul sporit de sodiu este caracteristic pentru

starea de hipervolemie și de hipertensiune arterială. Luând în considerație faptul că acest parametru poate fi ușor influențat prin dietă și prin tratament diuretic, importanța determinării lui este indiscutabilă [4,5].

Hiperkaliemia corelează direct cu deficitul funcției renale și, fiind necompensată, poate produce complicații potențial letale, inclusiv stop cardiac în diastolă [4, 5].

Colesterolul total și trigliceridele în ser sunt indici direcți ai riscului cardiovascular, care pot fi normalizați prin măsuri dietetice, precum și prin administrarea medicamentelor hipolipemice. Determinarea lor este în special importantă la diabetici și la pacienți cu sindrom nefrotic [4, 5].

Concluzii

În cadrul lucrării actuale a fost propusă o schemă standardizată de diagnosticare de laborator a pacientului nou depistat în 3 etape: *screeningul* (general sau pe sisteme), *diagnosticul sindromologic* și *diagnosticul maladiei în cauză/evaluarea riscului*. Diagnosticul sindromologic, pozitiv și evaluarea riscului pot fi efectuate utilizând indiciile de laborator – atât cei de bază, cât și cei mai complicați, ceea ce permite o etapizare suplimentară a procesului de diagnostic la necesitate. Viabilitatea abordării propuse este demonstrată prin prezentarea algoritmului diagnosticării de laborator a pacienților uremici.

Bibliografie

1. Abo S., Debari V., *Laboratory evaluation of the antiphospholipid syndrome*. Ann. Clin. Lab. Sci., 2007; 37(1):3-14.
2. Bhattacharyya S., Gujral D., Toumpanakis C., Dreyfus G., Davidson B., Davar J., Caplin M., *A stepwise approach to the management of metastatic midgut carcinoid tumor*. Nat. Rev. Clin. Oncol., 2009 Jul;6(7):429-433.
3. Tefferi A., *Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis*. Mayo Clin Proc., 2003;78(10):1274-1280.
4. Tănase A., Cepoida P., *Insuficiența renală*. Chișinău: "Tipografia-Sirius" SRL, 2009, 380 p.
5. Covic A., Covic M., Segall L., Gusbeth-Tatomir P., *Manual de nefrologie*. Iași: Editura Polirom, 2007, 260 p.

Rezumat

Analiza literaturii de specialitate a permis standardizarea evaluării de laborator a pacienților care s-au adresat *de novo*. Diagnosticarea unor astfel de pacienți se propune a fi efectuată în 3 etape: *screeningul* (general sau pe sisteme), *diagnosticul sindromologic* și *diagnosticul maladiei în cauză/ evaluarea riscului*. În lucrare este prezentat algoritmul de diagnostic de laborator al insuficienței renale cronice, care permite determinarea prezenței și severității uremiei, caracterizează gravitatea modificărilor secundare în diferite sisteme, asociate cu intoxicație uremică (riscul cardiovascular, anemia și dereglările metabolice).

Summary

Speciality literature analysis offered the possibility to standardize the laboratory diagnosis of *de novo* patients. Diagnostic evaluation of such patients is proposed to be performed in 3 stages: screening (general or by systems), syndrome'd diagnosis and concrete pathology diagnosis or risk determination. In the current work we have presented the diagnostic algorithm of the laboratory diagnosis of the chronic renal failure that contribute to the determination of presence and severity of pathological changes in different systems and organs, associated with the uremic intoxication, including cardiovascular risk, anemi and metabolic disturbances.

Резюме

Анализ специализированной литературы позволил стандартизировать лабораторное обследование впервые обратившихся пациентов. Их диагностическая оценка должна проходить в 3 этапа: скрининг (общий или по системам), синдромный диагноз и диагностика конкретной патологии/ оценка риска. В данной работе представлен алгоритм лабораторной диагностики хронической почечной недостаточности, который позволяет определить наличие и тяжесть уремии, характеризует тяжесть вторичных изменений в различных органах и системах (в особенности сердечно-сосудистый риск, анемия и метаболические нарушения).

TRATAMENTUL PRURITULUI UREMIC LA PACIENȚII DIALIZAȚI

*Petru Cepoida*¹, dr. în med., medic-nefrolog,
Adrian Tănase^{1,2}, dr. hab. în med., prof. univ.,
¹Centrul de Dializă și Transplant renal,
²USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Pruritul este o complicație bine cunoscută a insuficienței renale cronice terminale, care nu totdeauna este controlată după inițierea tratamentului prin hemodializă. De exemplu, în studiul transversal monocentric al lui Zucker I., et al. (2003), care a înglobat 219 pacienți dintr-un centru de dializă, a fost demonstrată rata anamnetică a pruritelui egală cu 66% și rata la momentul pruritelui la nivel de 48% [1]. De asemenea, acești autori confirmă faptul că pruritul afectează semnificativ calitatea vieții pacienților dializați – opinie existentă în literatura de specialitate [2, 3].

Scopul acestei lucrări constă în cercetarea opțiunilor contemporane de management al pruritelui la pacienți aflați la tratament prin hemodializă. Suplimentar am studiat gradul de deteriorare a calității vieții bolnavilor afectați de prurit și am efectuat un studiu al eficacității tratamentului combinat în caz de prurit.

Material și metode

Influența pruritului asupra calității vieții a fost cercetată pe un lot de 30 de pacienți supravegheați într-un studiu transversal, efectuat în Centrul de Dializă și Transplant Renal al IMSP Spitalul Clinic Republican. Lotul studiat a fost reprezentativ ca vârstă, sex, durata aflării la tratament prin hemodializă, structura etiologică și incidența complicațiilor insuficienței renale cronice terminale pentru centrul citat de dializă. Calitatea vieții a fost evaluată unimomentan prin intermediul chestionarului SF-36.

În continuare am efectuat un studiu monocentric secvențial încrucișat, timp de 2 săptămâni, a eficacității terapeutice a combinației medicamentoase gabapentin (tebantin®) și aceclofenac (airtal®). Am evaluat eficacitatea comparativă a gabapentinului (tebantin®), 0,3 zilnic, și aceclofenacului (airtal®), 0,1 în ziua dializei (o săptămână), în comparație cu gabapentin (tebantin®), 0,3 zilnic, (o săptămână). Severitatea pruritului a fost determinată în baza raportării de către pacienți. Această schemă de tratament a fost testată pe 10 bolnavi (5 bărbați și 5 femei), cu vârsta medie egală cu $44,7 \pm 3,88$ (M \pm m) ani și durata medie a aflării la dializă de $5,4 \pm 0,96$ ani. Toți pacienții au raportat semne de prurit sever.

Având drept scop o elucidare mai amplă a problemei, am studiat sursele literare relevante în domeniu. Evaluarea statistică a grupurilor examinate de pacienți a fost efectuată prin programul „Statistica 7.0”. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic veridice.

Rezultate și discuții

Incidența pruritului înregistrată la pacienții dializați variază semnificativ în funcție de populația concretă studiată. În centrele de dializă cel mai bine înzestrate, rata acestei complicații a insuficienței renale cronice terminale nu întrece 1-5%. Însă în caz de nerespectare a regimului de viață, dietei, procedeu deficitar de dializă (aparataj învechit, malfuncția sistemului de epurare a apei, filtre de dializă necalitative), tratamentul medicamentos ineficace, incidența pruritului crește până la valorile de 60-70% din pacienți în centrul de dializă. Cauzele cele mai frecvente de dezvoltare a pruritului tegumentar sunt: xeroza tegumentară, hiperfosfatemia, acțiunea toxinelor uremice, reacții alergice la medicamentele administrate sau la membrana filtrelor de dializă [2-4]. Dezvoltarea pruritului în afara ședinței de dializă poate fi legată cu calitatea procedurii de substituție a funcției renale și astfel poate fundamenta revizuirea regimului de dializă, care reprezintă de obicei prima măsură de management. Ineficacitatea substituției funcției renale poate uneori fi compensată prin plasmofereză (3-4 ședințe), care permite eliminarea din circulație a moleculelor medii. De asemenea, există un număr de soluții pur

dermatologice ale problemei pruritului la pacienții dializați: prelucrarea pielii cu raze ultraviolete și aplicarea locală a cremelor cu efecte de umezire.

O parte din autori propun administrarea H1-histaminoblocantelor. Ca și în alte situații de tratament cronic, sunt preferate preparatele de generația a 2-a (claritină: comprimate a câte 10 mg, 1-2 comp./zi) sau de generația I fără efect de sedare (diazolină: drageuri a câte 100 mg, 1 dr. x 3 ori/zi). În timpul dializei sunt mai des preferate preparatele cu cale de administrare parenterală și cu efect sedativ (de ex. difenhidramină: sol. 1% – 1 ml i.v.). Când este presupusă existența componentului alergic în dezvoltarea pruritului uremic, atunci administrarea ketotifenului, unui preparat care previne degranularea bazofilelor, pare logică. Acest remediu medicamentos se administrează în doză medie de 1-2 mg/zi (1-2 comprimate/zi) și este puțin eficient în tratamentul pruritului deja existent, având un efect profilactic [2, 3].

Sunt descrise cazuri care au demonstrat eficacitatea soluției de lidocaină, administrată în doză de 100 mg i.v. în timpul dializei în cazuri de prurit refractar la alte măsuri terapeutice. Însă administrarea intravenoasă a acestui preparat poartă riscul dezvoltării disritmiilor cardiace și hipotensiunii arteriale și astfel nu poate fi recomandată în calitate de tratament de bază al pruritului uremic. Cărbunele activat sau alt sorbent intestinal, 6-8 g/zi între prizele de mâncare are un efect pozitiv în caz de încălcări permanente ale regimului dietetic [2-4]. În unele surse se menționează administrarea tiosulfatului de sodiu (sol. 30% – 10 ml i.v.) în caz de prurit uremic necontrolabil în timpul ședințelor de dializă.

Un alt grup mare de medicamente cu efect antipruriginos cert cuprinde preparate care acționează asupra receptorilor sau sintezei substanțelor biologice active, ce contribuie la dezvoltarea sau percepția pruritului. Gabapentinul se administrează în doză de 100-300 mg/zi inițial, cu ajustarea ulterioară a dozei, are efect profilactic și terapeutic demonstrat în mai multe studii științifice. Naltrexonul, agonistul-antagonistul receptorilor opioide, a demonstrat activitate antipruriginosă moderată într-un număr de studii și se administrează în doză de 50 mg/zi înainte de dializă, având un efect profilactic. Talidomida, implementat în calitate de preparat sedativ în trecut, se administrează în doză de 100 mg/zi la pacienții cu prurit uremic refractar. Ca și naltrexonul, acest preparat are un efect profilactic, prevenind exacerbarea pruritului în timpul și după ședințele de dializă. Având un efect teratogen dovedit, acest medicament este absolut contraindicat în sarcină și lactație. Ondansetronul, care se administrează în doză de 4 mg/zi și micșorează sintetizarea mai multor substanțe biologice active, are un

Prezența pruritului Absența pruritului

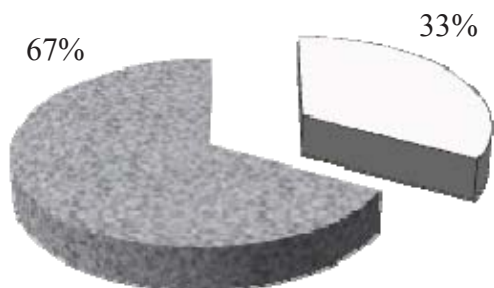


Figura 1. Rata pruritului în populația dializată cercetată.

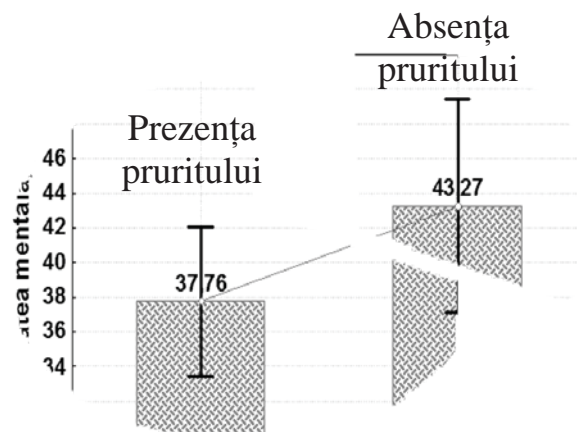


Figura 2. Chestionarul SF-36: comparația sănătății mintale la pacienții dializați cu și fără prurit.

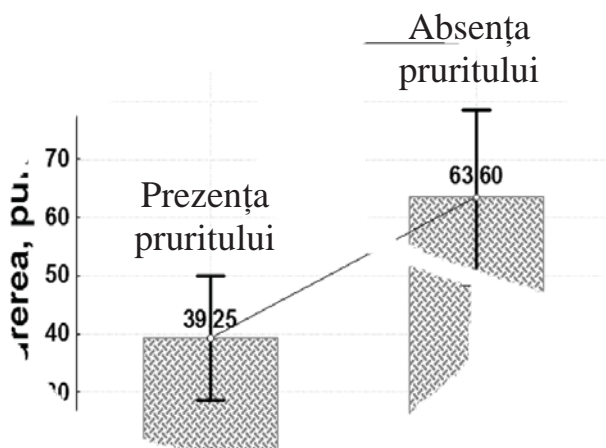


Figura 3. Chestionarul SF-36: comparația intensității sindromului algic la pacienții dializați cu și fără prurit.

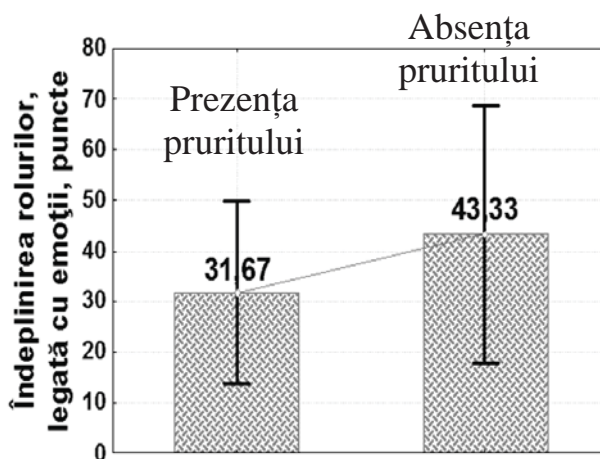


Figura 4. Chestionarul SF-36: îndeplinirea rolurilor legate cu emoții la pacienții dializați cu și fără prurit.

efect profilactic și terapeutic evident la pacienții cu prurit uremic. Costul tratamentului cu ondansetron este destul de înalt, ceea ce limitează aplicarea lui pe scară largă [2-4].

2/3 din bolnavii lotului studiat (30 de persoane) au suferit de prurit uremic (figura 1). Pacienții studiați, fiind întrebați despre calitatea vieții conform chestionarului SF-36, au demonstrat o reducere statistic semnificativă în cel puțin 3 din 8 scări de evaluare (valorile reduse reflectă o afectare mai gravă a parametrului): scara sănătății mintale – 37,76±2,56 puncte (grupul de pacienți cu prurit) versus 43,27±2,49 puncte (grupul de pacienți fără prurit) (p<0,05), severitatea sindromului algic – 39,25±4,15 puncte (grupul cu prurit) versus 63,60±5,61 (cei fără prurit) (p<0,01) și starea emoțională – 31,67±2,89 puncte (grupul de bolnavi cu prurit) versus 43,33±3,29 (grupul celor fără prurit) (p<0,01).

Scările de evaluare cu diferența statistic veridică a calității vieții reflectă influența manifestărilor potențiale

principale ale pruritului uremic asupra dimensiunilor psihologice respective.

Deoarece cauzele principale ale pruritului la pacienții din centrul nostru cuprind neuropatia uremică, inflamația cronică și dereglările metabolismului fosfo-calcic, tratamentul acestei afecțiuni uremice este prin necesitate multifactorial. Reieșind din etiologia pruritului, pacienții trebuie să beneficieze cel mai mult de la administrarea a două grupe medicamentoase: tratamentul neuropatiei uremice și al sindromului inflamator. Tebantina® reprezintă un preparat medicamentos, care conține gabapentin și este livrat într-o gamă largă de doze: de la 100 mg până la 400 mg într-o capsulă. Medicamentul se administrează „în scară”, cu ridicarea dozei de inițiale la 300 mg/zi până la dozele medii terapeutice egale de obicei cu 900-1800 mg/zi. Doza maximă acceptabilă este egală cu 3600 mg/zi. La pacienții dializați, luând în considerație calea de eliminare și prezența unui efect cert sedativ, se recomandă o reducere semnificativă a do-

zei administrate. Gabapentina acţionează asupra activităţii nervoase prin legarea cu subunitatea $\alpha_2\delta$ a canalelor de calciu, micşorând astfel activitatea neuronală sporită. Gabapentina are eficacitate demonstrată în diferite tipuri de durere mixtă şi durere neuropatică şi astfel apare ca o alegere logică în terapia pruritului uremic.

Airtalul® (aceclofenac de sodiu) reprezintă o moleculă înrudită cu diclofenacul şi dispune de o activitate antiinflamatoare şi analgezică similară cu acest „standard de aur” printre antiinflamatoarele nesteroidiene. Preparatul acţionează prin inhibiţia ciclooxigenazelor 1 şi 2. În acelaşi timp, aceclofenacul de sodiu dispune de o toleranţă gastrointestinală ameliorată în comparaţie cu diclofenacul şi în metaanaliză a demonstrat rata hemoragiilor gastrointestinale de 3,5 ori mai mică în comparaţie cu acesta. Forma de livrare este un comprimat cu 100 mg de preparat, indicat de 1-2 ori/zi. Luând în consideraţie particularităţile metabolismului aceclofenacului de sodiu şi creşterea sintetizării citokinelor proinflamatoare în timpul şedinţei de hemodializă, considerăm fundamentată administrarea acestui preparat după şedinţa de dializă.

După efectuarea monoterapiei cu gabapentină (tebantin®) (0,3 zilnic, 1 săptămână), 2 (20%) din 10 pacienţi au raportat dispariţia pruritului uremic şi 5 (50%) din 10 – reducerea lui semnificativă. Tratatamentul combinat cu gabapentină (0,3 zilnic) şi aceclofenac de sodiu (0,1 în ziua dializei, 1 săptămână) a condiţionat dispariţia completă a pruritului uremic la 6 (60%) din 10 cazuri ($p < 0,05$ versus monoterapia cu gabapentină) şi o ameliorare semnificativă la 2 pacienţi (20%). La 2 bolnavi tratamentul combinat nu a fost eficace. La o pacientă am înregistrat nivel extrem de mare de fosfor în ser ($> 3,00$ mmol/l), suplimentar au fost manifestări clinice evidente ale bolii minerale osoase, cauzate de insuficienţa renală cronică terminală. Altă pacientă a decăzut din studiu în urma unui efect neaşteptat al primei doze de gabapentină (dezorientare, obnubilare). Am efectuat o şedinţă suplimentară de dializă, având drept scop normalizarea stării ei. În context clinic este important de menţionat că această pacientă era o femeie hipoponderală astenică, ceea ce ar fi putut creşte riscul reacţiei patologice la doza iniţială de gabapentină.

Concluzii

Pruritul uremic este o problemă frecventă a pacienţilor dializaţi, iar caracterul acestei suferinţe este, de obicei, multifactorial. Studiul efectuat a demonstrat că tratamentul combinat cu tebantin® (gabapentină, 1 capsulă de 0,3 pe zi) şi airtal® (aceclofenac, 1 comprimat 0,1 în ziua dializei) este eficient la majoritatea pacienţilor dializaţi.

Bibliografie

1. Zucker I., Yosipovitch G., David M., Gafter U., Boner G., *Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease*. J. Am. Acad. Dermatol., 2003; 49(5):842-846.
2. Covic A., Covic M., Segall L., Gusbeth-Tatomir P., *Manual de nefrologie*. Iaşi, Editura Polirom, 2007, 260 p.
3. Daugirdas J., Blake P., Ing T., *Handbook of Dialysis*. 4th edition, Wolters Kluwer health, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, 744 p.
4. Malluche H., Hakim R., Sayegh M., *Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation*. Germany, Dustri-Verlag, 2004, 1518 p.

Rezumat

Evaluarea transversală a pacienţilor din Centrul de Dializă şi Transplant Renal al IMSP Spitalul Clinic Republican a determinat o afectare semnificativă a calităţii vieţii pacienţilor dializaţi, care suferă de prurit. Studiul secvenţial încrucişat a demonstrat eficacitatea sporită a biterapiei orientate spre controlul atât al modificărilor neurologice, cât şi al celor inflamatoare la pacienţii cu prurit uremic, cu excepţia celor cu dereglări grave ale metabolismului calciu-fosforic.

Summary

Transversal study of the patients from the Center of Dialysis and Kidney transplantation of the PMSI Clinical Republican Hospital determined a significant reduction of the quality of life of the dialysed patients, which was caused by pruritus. Sequential cross-over study demonstrated an increased efficiency of bitherapy oriented both on the inflammatory as well as neurological modifications correction in patients with uremic pruritus, excepting those with severe affection of the calcium-phosphorus metabolism.

Резюме

Трансверсальное исследование пациентов из Центра Диализа и Трансплантации Почек ОМСУ Клиническая Республиканская Больница обнаружило значительное снижение качества жизни у диализных пациентов, которые страдают от уремического кожного зуда. Последовательное перекрёстное исследование продемонстрировало повышенную эффективность бitherпии, направленной на купирование как неврологических, так и воспалительных проявлений уремического кожного зуда, исключая больных с выраженными нарушениями кальций-фосфорного метаболизма.

CIROZA HEPATICĂ CA COMPLICAŢIE A BOLII HIDATICE

Galina Pavliuc, dr. în medicină, conf. cercet.,
Sergiu Pisarenco, dr. în medicină, **Maria Danu**,
dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemiţanu”

Introducere

Echinococoză rămâne o problemă medicală serioasă pentru R. Moldova care este o ţară endemică.

Deși metodele de diagnostic și tratament se elaborează și se dezvoltă activ, majoritatea pacienților se internează în clinică deja cu complicații dezvoltate [9,10], ce afectează considerabil tratamentul și înrăutățește rezultatele postoperatorii. Cele mai frecvente complicații ale bolii hidatice sunt supurarea, ruptura chistului în cavitatea abdominală liberă sau ducturile biliare intrahepatice și calcinarea chistului, care se consideră de unii autori drept autovindecare [1,4,7].

Deseori se observă însă complicații care se dezvoltă în organul purtător. După datele diferiților autori, ele apar la 19-23% din pacienți [10,8].

Modificările funcționale apar în urma compresiei ficatului cu chist hidatic în creștere și acțiunii toxice a lichidului din chist. Gradul modificărilor depinde de răspândirea procesului și de prezența complicațiilor [2,30].

Prezența chistului hidatic în ficat și presiunea înaltă în chist duc la dereglarea circulației sangvine din ficat, ischemia cronică și hipoxia tisulară, care provoacă rezistența vasculară în acest organ și apariția dereglărilor mixte de circulație sangvină în sistemul venei porte [5,6]. Procesele distrofice pronunțate apar în ficat mai des la localizarea hidatidelor în proiecția porților ficatului și în echinococoză multiplă.

Scopul lucrării este aprobarea planului de investigații, a tacticii pregătirii preoperatorii, alegerii metodei de operație și reabilitării postoperatorii a bolnavilor cu ciroza dezvoltată pe fondul echinococozei.

Material și metode

În clinica chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”, pe baza spitalului „Sfânta Treime”, în perioada 1990 – 2010 au fost operați 378 de pacienți cu echinococoză hepatică, în vârstă de la 15 până la 74 de ani, 157 femei și 121 bărbați. Diagnosticul se baza pe rezultatele USG, schenogramei, radiografiei și radioscopiei, TC, FEGDS, testelor clinice și biochimice, imunodiagnosticii.

USG, ca metodă cea mai informativă și simplă, a fost efectuată la toți pacienții. După datele USG s-au apreciat structura ficatului, localizarea, dimensiunile chistului, relațiile lor cu ducturile biliare și vasele hepatice. Examinările au fost efectuate cu ajutorul scannerului ultrasonor „Toshiba” și „Aloka” (Japonia) prin metoda de dopplerografie.

Noi am folosit USG și în perioada postoperatorie timpurie și tardivă, pentru monitorizarea procesului din țesutul hepatic și obliterarea cavităților restante. Scanarea ficatului s-a efectuat la 37 de pacienți, nu atât pentru confirmarea diagnosticului de echinococoză, cât pentru determinarea stării funcționale a ficatului.

R-grafiascopia ficatului a permis depistarea complicațiilor la ruptura chisturilor, reacția din par-

tea pleurei. Metodele cu contrast se foloseau pentru fistulografie și colangiografia retrogradă. Pentru diagnosticarea cirozei hepatice metodele date n-au fost informative.

TC este o metoda precisă de diagnostic, poate evidenția bine conținutul chistului, starea peretelui chistului principal, prezența complicațiilor în chist, dimensiunile ficatului, structura lui, relațiile chistului cu vasele magistrale și ducturile biliare. Din cauza că este o metodă costisitoare, a fost efectuată numai la 51 de pacienți în cazurile în care diagnosticarea era complicată.

Diagnosticarea imunologică a fost efectuată la 112 pacienți, atât pentru stabilirea diagnosticului cât și pentru excluderea recidivelor la distanță.

EFGDS a fost efectuată pacienților cu anamneză ulceroasă concomitentă, la ruperea chisturilor hidatice în ducturile biliare magistrale și pentru diagnosticarea dilatării varicoase a venelor esofagiene.

Rezultate și discuții

În timpul examinării s-a stabilit că chisturile hidatice se aflau în perioade diferite de dezvoltare: echinococoză necomplicată 201 (53%), chisturile hidatice supurate – 125 (33%), calcificarea – 42 pacienți; (14%) chisturile unice – 291 (77%), chisturile multiple – 87 (23%). Dimensiunile chistului au variat de la 6 până la 35 cm. Din 378 de bolnavi ciroza s-a depistat la 15 (39%). La 9 pacienți ciroza s-a depistat înainte de operație, la 6 a fost o descoperire intraoperatorie. La 6 bolnavi chisturile hidatice s-au localizat intraparenchimos în proiecția segmentelor 1,4,8; la 5 au fost chisturi hidatice gigante, la 4 pacienți era echinococoză hepatică multiplă. Hepatită virală B în anamneza au avut 2 pacienți.

Ciroza hepatică decompensată cu hipertensiune portală, splenomegalie, hipersplenism, dilatarea varicoasă a venelor esofagiene s-au atestat la 3 pacienți. La 7, pentru determinarea funcției parenchimului, a fost efectuată scanarea ficatului. La USG în 9 cazuri a fost depistată hepatomegalia, semne de hipertensiune portală – v. portă era de 14,5 mm în lățime. USG permitea depistarea localizării chistului față de vasele magistrale și determina starea parenchimului.

Noi am hotărât să determinăm gradul de dereglare a circulației sangvine la un grup de 8 bolnavi, analizând rezultatele investigațiilor circulației sangvine prin metoda de dopplerografie. În afară de viteza liniară a fluxului sangvin în vena portă, artera proprie hepatică și venele hepatice, cele mai pronunțate modificări ale circulației sangvine hepatice au fost descoperite la chisturi hidatice localizate în S 1-8 ale ficatului și s-au caracterizat prin creșterea bruscă a vitezei fluxului sangvin în vena portă și dilatarea acesteia. Vitezele minimă și maximă ale fluxului sangvin liniar în artera hepatică proprie scădea.

La bolnavii cu schimbări pronunțate în parenchimul ficatului, survenite pe fond de echinococoză-ciroză, e important de determinat gradul de hipertensiune portală și insuficiența hepatică, gradul de activitate a procesului, stadiul bolii, prezența complicațiilor și numai după aceasta de planificat volumul intervenției chirurgicale.

Gradul dereglării stării funcționale a fost determinat pe baza testelor biochimice – bilirubinei, fermenților hepatici, fosfatazei alcaline, proteinei generale, proteinogramei, probei de timol.

Hiperbilirubinemia a fost depistată la 7 pacienți, indicii de bilirubină au variat de la 46 (29,1 -16,9) până la 175 (123,6-51,4), creșterea activității fermenților hepatici a fost atestată la 11 pacienți, scăderea proteinei generale – la 5, a protrombinei – la 8.

Ciroza hepatică nu era contraindicație pentru operație, dar necesita o pregătire preoperatorie serioasă. Timp de 5-7 zile pacienților li s-a administrat medicație care includea preparate cu proteine (plasmă, albumină) sau substituenții lor (hepasol, aminosol), soluții reologice (reopoliglucin, dipiridamol, pentilin, reosorbilact), hepatoprotectoare, vitamine, hormoni. În rezultatul tratamentului de obicei nu toți indicii se normalizau și tratamentul chirurgical era riscant. Planificând operația, noi ne-am condus de următoarele cerințe: minitraumatism, pierderea minimală de sânge, scurtarea timpului operației.

În acest grup de bolnavi posibilitățile unor operații radicale erau limitate din cauza că vasele magistrale erau aproape și au avut loc schimbări ireversibile în parenchimul ficatului. Operațiile la ficat deseori se complică cu hemoragii, care sunt greu de stopat. În caz de ciroză hepatică, situația este și mai complicată. De aceea, preoperator trebuie determinată localizarea precisă a chistului cu ajutorul USG polipoziționale. La localizarea intrahepatică, în timpul operației se produce preventiv o puncție cu un ac subțire, pentru a preveni pătrunderea într-un vas sangvin mare. Când simțim că acul se „prăvălește” în chist, efectuăm aspirarea parțială a conținutului și apoi cu ajutorul bisturiului sau al pensei, facem un „tunel” și deschidem chistul cu înlăturarea elementelor de chitină, veziculelor-fiice, prelucrăm cavitatea reziduală cu soluție hipertonică, betadină și introducem un dren gros cu două lumene.

Acest fel de echinococectomie a fost efectuată la 6 pacienți. La chisturi gigante (5 pacienți) am efectuat echinococectomia cu rezecția marginilor proeminente ale capsulei fibroase și plombarea cavității restante cu epiplon cu ajutorul compozițiilor adezive. La echinococoză multiplă am combinat aceste operații. Chisturi hidatice supurate au fost depistate la 7 pacienți (la 5 bolnavi însămânțarea a fost sterilă, la

2 a fost depistată *Escherichia coli*). Ducturile biliare se deschideau în cavitatea chistului la 5 bolnavi, la 4 pacienți chisturile au fost calcificate.

Hemoragie intraoperatorie a fost în 2 cazuri, cu maximală pierdere de sânge de 700 ml. A decedat o pacientă cu un chist gigant supurat (după decomprimare s-a dezvoltat insuficiența hepatică).

După operație pacienții necesitau prelungirea corecției medicamentoase. Perioada postoperatorie era complicată, perioada de reabilitare a fost mai lungă. La 2 bolnavi cu chisturi hidatice intrahepatice supurate timp de 21 și, respectiv, 48 de zile au funcționat fistulele bilio-purulente, care au fost asanate prin drenuri, după oprirea eliminărilor din chist acestea au fost înlăturate. La pacienții cu pereții calcificați, în 3 cazuri au rămas cavități fibroase cu „carcas” (care în procesul observării s-au împlut cu țesut hepatic). La control peste 6 luni /2 ani/ 5 ani, la 5 bolnavi s-a depistat micșorarea diametrului v. porte, hiperbilirubinemie neînsemnată (până la 40) – la 3, activitatea crescută a fermenților hepatici de 3 ori – la 3, scăderea indicelui protrombinic – la 1. Recidiva maladiei a avut o pacientă peste 5 ani. Terapie medicamentoasă antiparazitară nu s-a administrat, din cauza că preparatele sunt hepatotoxice.

Conform celor menționate, considerăm că rezultatele tratamentului acestui grup de bolnavi au fost bune.

Concluzii

Ciroza hepatică este una din cele mai grave complicații ale bolii hidatice hepatice, care complică considerabil tratamentul operatoriu.

La dezvoltarea cirozei duc chisturile complicate care n-au fost diagnosticate timp îndelungat, cu localizare intrahepatică în proiecția porților ficatului; chisturile gigante periferice, care produc devierea și compresia vaselor magistrale; echinococoză hepatică multiplă.

La baza etiologiei sunt 2 mecanisme – compresiv și toxic. La acest grup de bolnavi trebuie de utilizat tot arsenalul de mijloace de diagnostic, pentru aprecierea localizării precise a chistului, poziției în raport cu vasele magistrale, dimensiunilor, prezenței complicațiilor în chist și gradului modificărilor în parenchim.

Tratamentul operator necesită corecție medicamentoasă preoperatorie. Volumul operației trebuie să fie minimal, cruțător pentru parenchimul ficatului, cu pierderi minime de sânge. Pacienții din grupul dat necesită o perioadă de reabilitare postoperatorie mai îndelungată, cu tratament conservator obligatoriu de 2 ori pe an.

Bibliografie

1. Colaic R.B., Grubor N.M., Colic M.U., *Portal Cavernoma caused by a calcified hydatid cyst of the liver*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008; 20(3):237-239.

2. El Fortia M., Benavud M., Taema S., *Segmental portal hypertension due to a splenic Echinococcus cyst*. Eur. J. Ultrasound, 2000; 11(1):21-23.

3. Gonzales E.P., Gil-Grande L., del Arbol L.R. et al., *Presinusoidal portal hypertension secondary to portal invasive echinococcosis*. J. Chir. Gastroenterol., 2002; 34(1):103-104.

4. Kayacetin E., Hidayetoglu T., *Hidatid cyst of the liver causing a cavernous transformation in the vien and complicated by intrabiliary and intraperitoneal rupture*. Y. Gastroeneterol. hepatol., 2004; 19(10):1223-1224.

5. Okan V., Araz M., Demirci F., *Hydatid cyst: a rare cause of ascites*. Comput. Med. Imaging Graph., 2002; 26(5); 357-359.

6. Secchi M.A., Pettinari R., Mercapide C., *Surgical management of liver hydatidosis: a multicentre series of 1412 patients*. Liver Int., 2010; 30 (I): 85-93.

7. Sherg I., Gerbeer D.A., *Complication and management of an echinococcal cyst of the liver*. J.Am Coll Surg., 2008; 206(3): 1222-1223.

8. Tekin A., Kartal A., Aksoy F., *Long-term results utilizing the unroofing technique in treating hydatid cysts of the liver*. Surg Today, 2008; 38 (9): 801-806.

9. Акимов Х.А., Назыров Ф. Г., Девятов А.В. и др., *Диагностика и лечение эхинококкоза у больных с циррозом*. «Хирургия эхинококкоза». тез. докл. межд. симпоз., 5-6/V 1994, г. Ургенч, 1994, с. 55-56.

10. Андреев Г.И., Ибальдин И.К., *Эхинококкоз печени – причина внепечёночной портальной гипертензии*. «Диагностика и лечение эхинококкоза» Тезисы всесоюзной научной конференции, 12-13/X 1987, г. Баку, 1987, с. 59-60.

11. Григорьянц Р.Г., *О некоторых показателях функции печени при эхинококковом поражении её*. Труды молодых учёных медиков Узбекистана. Ташкент, 1957; 5. 2 : 153.

Rezumat

Dezvoltarea cirozei hepatice pe fondalul echinococozei este o complicație foarte gravă. În acest studiu au fost analizate 378 de pacienți cu boală hidatică pe parcursul an.1990-2010. Ciroza hepatică a fost depistată la 15 pacienți (3%), cu localizarea chisturilor intrahepatic la - 6 pacienți, chisturi gigante - 5 și 4 pacienți cu echinococoză multiplă. Pentru diagnostic au fost folosite ecografia și CT. La acești pacienți a fost efectuată o pregătire intensivă preoperatorie. Am preferat intervenții chirurgicale de miniinvazive din cauza reducerii timpului de operație, traumatism minim și micșorării pierderilor sangvine. Acești pacienți au o perioadă mai lungă postoperatorie cu corecție medicală atentă. Rezultatele îndepărtate sunt bune.

Summary

Development of liver cirrhosis on the background of echinococcosis is the very serious complication. The results of examination and management of 378 patients with hydatid disease during 1990-2010 were analyzed in this study. Liver cirrhosis was found in 15 patients (3%); with intraliver localization of the cysts – 6 patients, giant cysts - 5 and 4 patients with multiple echinococcosis.

Ultrasound and CT were used to make a diagnosis. Intensive preoperational preparation was carried out to these patients. We preferred mini invasion operations due to reduction of operation time, minimal trauma and blood loss. These patients have a longer postoperative period with careful medical correction. The distant results are good.

Резюме

Развитие цирроза печени на фоне эхинококкоза является редким но тяжелым осложнением. Анализированы результаты обследования и хирургического лечения группы пациентов 378 человек с эхинококкозом печени находившихся на лечении в период с 1990 по 2010г. Цирроз печени выявлен у 15 (3%), внутрипеченочная локализация кист в S1,4,8, выявлена у 6, гигантские кисты правой доли печени до 25см у 5, множественный эхинококкоз у 4 пациентов. Пациенты этой группы требовали тщательного обследования и предоперационной медикаментозной коррекции. Предпочтение отдавали миниинвазивным операциям что сократило кровопотерю, травматичность и время операции. Период послеоперационной реабилитации был более длительным в связи с тяжестью состояния и продолжением медикаментозной терапии. Экзитировала 1 пациентка от печеночно-почечной недостаточности. Медикаментозная противогельминтная терапия у этой группы пациентов противопоказана. Отдаленные результаты хорошие.

TRAUMATISMELE FICATULUI LA COPIL

Eva Gudumac, acad., dr. hab. în medicină, prof. univ., Om emerit, *Irina Livșiț*, chirurg-pediatru, USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”

Introducere

Traumatismele abdominale constituie și la etapa actuală un vast capitol al chirurgiei copilului, de o importanță practico-științifică deosebită, ca urmare a particularităților anatomo-funcționale și reflexogene și rolul acestora în dezvoltarea fiziologică normală a organismului în creștere. Cu toate progresele realizate în ultimii ani în tratamentul traumatismelor abdominale, rezultatele pe termen lung pentru bolnavul pediatric rămân incerte, multe dintre problemele practice reprezintă domenii insuficient cristalizate, în continuă dezbateră [2–5].

Marea majoritate a cercetătorilor preocupați de acest subiect recunosc unanim că problemele de diagnostic, diagnostic diferențial, tratament medico-chirurgical pe care le înaintază aceste traumatisme sunt

departe de a fi soluționate. Studiile denotă că traumatismele abdominale închise sunt rezultatul acțiunii directe a forțelor agresive și variază între 3% și 5% din toate leziunile la copii. Printre cele mai frecvente circumstanțe etiologice ale traumatismelor, în special ale ficatului, sunt:

- accidentele de circulație,
- agresiunile,
- căderile de la înălțime,
- loviturile în abdomen,
- abuzul asupra copilului etc. [1,2,7].

La comprimarea corpului între două obiecte dure apogeul acțiunii vitezei revine mai multor părți ale cutiei toracice și peretelui abdominal, producând contuzii (hematoame, plăgi, contuzii ale capsulei, ale parenchimului hepatic), leziuni hepatice. La unii pacienți traumatismele hepatice se asociază în peste 55% din cazuri cu leziunile altor organe abdominale (splină, intestin, stomac, mezou etc.), cu lezarea diafragmei sau cele pleuropulmonare etc. Referitor la mecanismele traumatismelor, marea majoritate a autorilor indică că în leziunile centrale ale ficatului are loc comprimarea organului din părți. (A.A.Koroliiov, 1945), la lovitură indirectă leziunea organelor apare ca rezultat al inerției, sau când forța oblică sau căderea de la înălțime duc la desprinderea ficatului de la aparatul ligamentar. (A.A.Koroliiov, 1945). Este demonstrat că la acțiunea forței de agresiune nu se produce ruperea ligamentului, dar numai decolarea lui de la țesutul hepatic. Unul dintre factorii patologici predispozanți care duc la lizarea ficatului este mărirea lui în dimensiuni pe fondul unei sau altei afecțiuni. În cazul unui organ patologic modificat, căderea chiar de la o mică înălțime poate favoriza lezarea ficatului [1,2,5].

Diagnosticul traumatismelor ficatului se bazează pe datele anamnestic (mecanismul traumatismelor, factorul cauzal etc.), pe tabloul clinic, care depinde de vârsta copilului, de gradul de afectare a parenchimului ficatului, a elementelor sale vasculare, de timpul scurs de la debut, de gravitatea sângerării și nu în ultimul rând de prezența elementelor șocului traumatic. Examenul clinic abdominal evidențiază participarea peretelui abdominal la respirație, la prezența de semne traumatice (echimoze, escoriații, plăgi etc.), la semnele directe de iritație peritoneală, prezența meteorismului și a tranzitului intestinal. Ca semne clinice sugestive pot fi întâlnite dureri abdominale persistente, la unii copii cu iradiere „în bară”, dacă este asociat cu traumatismul pancreasului [2–5].

Tușeul rectal în prezența hemoperitoneului ne permite să stabilim bombarea fundului de sac Douglas.

Ecografia abdominală relevă elemente de dia-

gnostic concludente pentru traumatism, așa ca colecții lichidiene intraparenchimotoase hepatice, lichid liber în cavitatea abdominală etc. [2, 3, 4].

Explorările prin laparoscopie, tomografie computerizată, rezonanța magnetică nucleară, iar în cazuri de stabilitate hemodinamică – arteriografia selectivă oferă informații obiective și timpurii pentru lezeunile hepatice. Dacă în traumatismul hepatic are loc o comunicare între sistemul vascular și arborele biliar, va fi prezentă hemobilia caracterizată prin triada Owen: icter obstructiv, durerea colicativă la nivelul hipocondrului drept, hemoptemie sau melenă generată de eliminarea unui chiag de sânge prin căile biliare [6, 7, 8].

Prezentăm în continuare o observație clinică, cazul unui pacient în vârstă de 7 ani cu traumatism hepatic asociat cu cel al pancreasului.

Pacientul C. (fișa medicală № 2-7101) a fost transportat pe linia AVIA SAN și internat în mod urgent în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, pe data de 16.09.2011, cu diagnosticul: traumatism asociat, traumatism craneocerebral închis, contuzie cerebrală gradul II, traumă bont abdominală cu lezarea ficatului.

În antecedente este cunoscut că la 14.09.11 copilul a căzut de la etajul V. Cu diagnosticul lezarea ficatului, hemoragie intraabdominală copilul a fost supus intervenției chirurgicale în spitalul raional – laparotomie cu suturarea parțială a leziunii hepatice, drenarea spațiului subhepatic pe dreapta cu un tub de cauciu.

La internare în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. N. Gheorghiu”, starea generală a copilului este extrem de gravă.

Examenul clinic ne pune în față un pacient cu tegumentele palide, cu echimoză în regiunea paraorbitală stânga și abdomen pe dreapta. Abdomenul moderat meteorizat, distensiat, fără contractură musculară (*figura 1*), la palpare – dureros, preponderent în regiunea postoperatorie,



Figura 1. Pacientul C. înainte de reintervenția chirurgicală.

prezente simptomele de iritație peritoneală. Plaga postoperatorie curată, starea ligaturilor satisfăcătoare, prin dren din regiunea subhepatică eliminări bilioase și sânge.

Dintre explorările paraclinice am considerat obligatorie, paralel cu hemoleucograma, analiza sumară a urinei, bilirubinei, ureei, creatinei, probele hepatice, testele de coagulare, determinarea amilazei, lipazei, glicemia, ECG etc.

Examenle de laborator arată: grupa de sânge AB(IV), Rh pozitiv;

hemoglobina – 68 g/l; eritrocite – 2,4; indicele hematocritului – 0,21; leucocite – 5,8; nesegmentate – 19; segmentate – 72; eozinofile – 0; limfocite – 7; monocite – 2; VSH – 11.

Biochimia sângelui: proteina totală – 59 g/l; ureea – 9,5; creatinină – 0,069; bilirubină – 13,2-0-13,2; K – 3,8; Na – 144; Ca -2,12; ALT – 1019; AST – 1007, glucoza sângelui – 8,29; protrombina – 90%; fibrinogenul – 4,66; amilaza - 4861.

Analiza sumară de urină: galbenă, transparentă, reacția acidă, urme de proteină, leucocite – 1-2 în câmpul de vedere, eritrocite – 20-30, mici oxalați.

Ecografia abdominală a stabilit preoperator ficatul, lodul drept – 100 mm, contur neregulat, parenchimul neomogen, lobul stâng – 46 mm, vena portă – 7 mm. Pancreasul 19x19x20 mm, contur neregulat, ecogenitatea crescută. Splina – 91 mm, parenchim omogen. Rinichiul drept 91x40 mm. Rinichiul stâng 91x41, parenchimul – 10 mm bilateral. În lobul drept al ficatului, segmentele VI și VII se determină un hematom cu dimensiunile de 61x60 mm; deasupra vezicii urinare – lichid liber, între lobul drept și cel stâng al ficatului este prezentă o colecție lichidiană. În cavitatea pleurală pe dreapta – lichid liber în cantitate mărită.

Radiografia cutiei toracice și cavitații abdominale pe gol în poziția ortostatică ne indică hidrotorace pe dreapta cu îngroșarea pleurei paracostale, dar fără deplasarea organelor mediastinale contralateral. Conturul hemidiafragmei pe dreapta ridicat cranial. Aer liber în cavitatea abdominală nu se determină (figura 2).

După o reechilibrare intensivă parenterală, se intervine chirurgical sub anestezie generală oro-traheală. Prin relaparotomie mediană superioară pe straturi a fost deschisă cavitatea abdominală, de unde s-a eliminat lichid purulento-serobilios în cantitate de aproximativ 400 ml (figura 3). La revizia organelor abdominale în regiunea hepatoduodenală s-a depistat o leziune majoră steliată a lobului drept al ficatului în segmentele VI-VII. Plaga cu elemente necrozante. S-a efectuat lavajul și aplicarea suturilor hemostatice și a tahocombului. Paralel a fost depistată o biliora-



Figura 2. Radiografia cutiei toracice și cavitații abdominale a pacientului C. (preoperator).

gie din hilul hepatic, care a fost stopată prin suturare, aplicarea tamponadei cu tahocomb și drenaj. Spațiul subhepatic a fost drenat printr-o contrapertură separată cu o lamelă de mânășă. Vizica biliară cu depuneri de steatoză la col, dar fără semne de lezare. În bursa omentală mică au fost depistate aproximativ 60-80 ml de lichid serohemoragic cu bilă, care a fost aspirat. Pancreasul – cu semne de lezare tisulară. Bursa omentală mică a fost drenată cu o sondă de cauciuc de tip „Folley nr.6” printr-o contrapertură separată sub rebordul costal pe stânga. Epiplonul mare prezintă edem, este acoperit cu plăci de stearină (figura 4). S-a efectuat lavajul cavitații abdominale cu sol. acid aminocapronic 5%, cavitatea fiind drenată suplimentar prin două contraperturi în regiunile ileace cu lamele de mânășă. Sutura plăgii pe planuri anatomice. Pansament aseptice (figura 5).



Figura 3. Pacientul C. intraoperator la deschiderea cavitații peritoneale.

Cavitatea pleurală pe dreapta, printr-o microtoracotomie pe linia subaxilară mediană în spațiul intercostal VII, a fost drenată cu un tub de cauciuc atașat intrapleural, conectat la sistemul de aspirație pasivă după Bouïlay.



Figura 4. Pacientul C. plăci stearinice intraoperator.

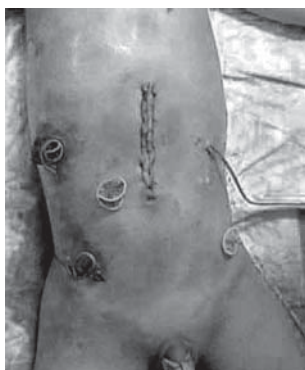


Figura 5. Pacientul C. postoperator.

Copilul a urmat un tratament postoperator complex de reechilibrare hidroelectrolitică, metabolică, acido-bazică, hematologică, antibioterapie, combaterea parezei intestinale, hepatoprotectoare și 5 operații de plasmofereză.

La examenul ecografic postoperator ficatul lobul drept – 86 mm, lobul stâng – 36 mm, contur regulat, parenchimul omogen, în lobul drept se determină o formațiune cu dimensiunile de 36x26 mm, cu conținut lichid, vena portă – 4 mm. Pancreasul – 9x9x9 mm, contur regulat, ecogenitatea medie, parenchimul omogen. Splina – 62 mm, parenchimul omogen. Rinichiul drept 84x33 mm, rinichiul stâng – 78x33 mm, parenchimul – 10 mm bilateral. Formațiuni sau lichid liber în cavitatea abdominală nu au fost depistate.

La a 14-a zi postoperatorie în starea generală – satisfăcătoare, cu cicatrizarea primară a plăgii și cu dren în bursa omentală mică. Copilul este externat la domiciliu pentru tratament ambulatoriu.

La prima reinternare programată în decembrie 2011, se constată o stare generală bună, constante biologice normale, în examenele de laborator careva schimbări patologice nu se determină.

Ecografia abdominală indică: ficatul lobul drept – 81 mm, lobul stâng – 39 mm, contur neregulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie, vena portă – 5 mm, vezica biliară periformă. Pancreasul 10x9x9

mm, contur regulat, ecogenitatea medie, parenchimul omogen. Splina – 66 mm, parenchimul omogen. Rinichiul drept – 80x34 mm, rinichiul stâng – 81x35 mm, parenchimul 10 mm bilateral, calicele pe dreapta 9-10 mm. Formațiuni sau lichid liber nu se depistează.

La scintigrafia hepatică sunt prezente modificări difuze parenchimatose și hepatomegalie (figura 6).

La scintigrafia pulmonară se determină diminuarea fluxului sangvin în plămânul stâng (figura 7).

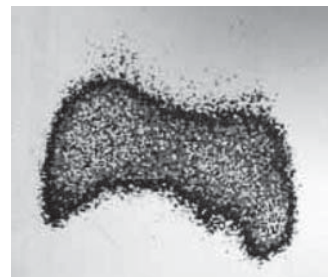


Figura 6. Scintigrafia hepatică pacientului C. la 2 luni după traumatism și postoperator.



Figura 7. Scintigrafia pulmonară pacientului C. la 2 luni posttraumatism și postoperator.

Esofago-gastroduodenoscopia evidențiază un reflux duodenogastral, gastroduodenopatie eritematoasă.

Discuții

Orice traumatism al organelor interne, în special abdominale, prezintă un risc de catastrofă gravă, care necesită manipulații urgente. Deteriorarea organului parenchimos se asociază cu hemoragie internă, cu anemie în creștere și dereglări hemodinamice majore. 97% de leziuni la copii sunt reprezentate de trauma bontă abdominală. Expunerea cea mai mare la traumatisme o au splina și ficatul. Traumatismele hepatice la copii se întâlnesc mai frecvent decât la adulți, reieșind din particularitățile anatomo-fiziologice (coastele sunt mai mobile și la o acțiune puternică se pot deplasa spre ficat). În plus, ficatul la copii nu este complet dezvoltat și are o carcasă conjunctivă mai slabă decât la adult.

La băieți traumatismul organelor interne abdominale se întâlnește de 4 ori mai frecvent decât la fete, ca urmare a mobilității lor mai mari.

Traumatismele ficatului sunt, de regulă, foarte

grave și au un prognostic imprevizibil. Astfel, mortalitatea în traumatismele hepatice la copiii cu vârstă sub 10 ani constituie 40%, iar 40% din copii cu leziuni grave hepatice nediate diagnosticate decedază deja la etapa respitalicească.

Lobul drept al ficatului este afectat de 6 ori mai frecvent decât lobul stâng. Leziunea ficatului este, de regulă, asociată cu lezarea vaselor, a ductelor biliare și cu revărsare de bilă, care favorizează diminuarea coagulării sângelui și hemoragia devine mai de durată și masivă. Având în vedere că forța care duce la lezarea ficatului este mai mare decât pentru lezarea splinei, la mai mult de jumătate de copii vor fi prezente și leziuni asociate ale altor organe, ca cele craneocefale, ale rinichilor, coastelor, pleuropulmonare etc. Astfel, gravitatea leziunii de organ este în funcție de forța loviturii, timpul acțiunii asupra organului și de starea peretelui abdominal la momentul traumatismului. Încordarea musculaturii peretelui abdominal anterior la momentul traumatismului poate servi ca un amortizor pentru forța depusă. La copii stratul muscular al peretelui abdominal este nedevelopat și gradul de amortizare în traumatismele organelor abdominale este neînsemnat.

La examinarea abdomenului este necesar de stabilit gradul de distensie a acestuia, prezența echimozelor, escoriațiilor sau urmelor de centuri de siguranță, deoarece fiecare dintre aceste semne pot indica la o lezare posibilă a organelor abdominale. Prezența hemoragiei în etajul superior al abdomenului favorizează apariția simptomului Podlaha-Graham – meteorism pronunțat al stomacului. Iritarea sau rigiditatea mușchilor peretelui abdominal este, de asemenea, un semn important al traumatismului abdominal, dar uneori poate duce și la erori, deoarece este prezentă și în fracturile de coaste inferioare, ale oaselor bazinului, în contuzie peretelui abdominal sau în distensia gastrică. Se va evalua paloarea tegumentelor și mucoaselor vezibile. În traumatism limba poate fi uscată și ușor saburată, excursiile respiratorii ale peretelui abdominal sunt minore, în special, întârziere în respirație flangul drept sau stâng al abdomenului, în funcție de organul lezat și pacientul ocupă o poziție forțată în pat.

Grețurile și vărsăturile nu sunt semne patognomonice în favoarea leziunii organului parenchimos, dar poate apărea la a 2-3-a zi după traumatism. Icterul se va asocia la a 2-3-a zi posttraumatism.

Un șir de autori confirmă că în intervenția chirurgicală în lezarea ficatului pacienții au necesitat numai drenaj ale cavității abdominale în 45% din cazuri, iar 40-90% din copiii cu lezarea ficatului nu au necesitat intervenție chirurgicală. În tratamentele conservative se va recomanda limitarea activității pe o perioadă de la 6 până la 8 săptămâni.

Tratamentul chirurgical este indicat în prezența

unor tulburări hemodinamice avansate, în hemoragie și în prezența de leziuni hepatice sau asociate.

Concluzii

1. Traumatismele abdominale cu lezarea ficatului sunt cele mai frecvente la copii, în comparație cu leziunile altor organe abdominale.

2. Printre factorii predispozanți pentru lezarea ficatului la copil sunt capacitatea limitată de a se sustrage de la forța fizică, particularitățile anatomicofizeologice ale peretelui abdominal, ale organelor parenchimotoase etc.

3. Leziunile hepatice în traumatismele abdominale la copii constituie 50% din toate leziunile abdominale (date Meissner);

4. Mecanismul lezional, topografia leziunilor, severitatea lor, asocierile lezionale, diagnosticul timpuriu, tehnica chirurgicală sunt elemente-cheie în prognosticul traumatismelor hepatice la copil.

5. Bilioragia în leziunile hepatice este o complicație frecventă. Coagulopatia severă intra- și postoperatorie în traumatismele hepatice necesită administrare de substituenți ai factorilor consumați cu plasmă congelată, crioprecipitat, masă trombocitară, eritrocitară în paralel cu încălzirea pacientului cu saltea, cu aer cald etc.

6. De o mare importanță în tratamentul leziunilor hepatice sunt măsurile complexe de tratament al unui șir de componente patogenetice care necesită terapie volemică, inotropă, antibiotice, antihipoxante, a unor metabolizi (aminoacizi, glutamină, carnitina).

7. Toate cazurile de traumatisme abdominale, în special cele hepatice, vor fi urmărite la distanță prin examene clinic, biologic, ecografic, scintigrafic, după un interval de 1-3-6-12 luni.

Bibliografie

- Ghelase F., Georgescu I., Nemes R., *Chirurgia generală*, București, 1999.
- Ашкрафт К.У., Холдер Т.М., *Детская хирургия*, Санкт-Петербург, 1996, с. 153-160.
- Исаков Ю.Ф., *Детская хирургия*, Москва, 1983, с. 186-189.
- Исаков Ю.Ф., Долецкий С.Я., *Детская хирургия*, Москва, 1971, стр. 110-112.
- Тошовски В., *Острые процессы в брюшной полости у детей*. Прага, 1987. с. 359-262.
- Mazilu O., Cnejevici S., Țtef D., Isidor A., Dabelea C., Fluture V., *Împachetarea hepatică în leziunile traumatice abdomenale complexe: indicații și rezultatele postoperatorii*. *Chirurgia*, 2009; 6: 715-718.
- Nicol A.J., Hommes M., Primrose R., Mavsaria P.H., KRige J.E., Packing J., *Control of hemorrhage in major liver trauma*. *World Journal of Surgen*, 2007, 31:569.
- Krige J.E., Borman P.C., Terblanche J., *Therapeutic perihepatic parking in complex liver trauma*. *Br. J. Surg.*, 1992, 79:43.

Rezumat

Lucrarea de față propune o analiză a rezultatelor tratamentului unui caz clinic cu traumatism hepatic, asociat cu lezeunea pancreasului. Analiza cazului dat a relevat eficiența tehnicii chirurgicale, a hemostazei și o evoluție favorabilă. Deși cazul dat a fost grevat de necesitatea unei reintervenții chirurgicale pentru prezența hemoragiei și a bilioragiei, un procedeu eficient de hemostază a fost suturarea leziunii cu aplicarea taxocombului și poate fi recomandată în cazul pacienților cu leziuni severe hepatice și cu asocieri lezionare complexe.

Summary

This article proposes an analysis of treatment results of a clinical case of liver trauma associated with pancreas rupture. Analysis of the clinical case has shown the effectiveness of surgical technique, hemostasis and a favorable outcome. Although this case was complicated by the need for reoperation because of bleeding and bilirrhages, effective method of hemostasis was suturing burst and application locally of Taxocomb. This method can be recommended for patients with rupture of the liver and associated injuries.

Резюме

Данная статья представляет анализ результатов лечения пациента с травмой печени сочетающейся с травмой поджелудочной железы. Анализ данного клинического случая показал эффективность хирургической техники, гемостаза и благоприятный исход. Хотя данный случай был осложнен необходимостью в проведении повторной операции из-за наличия кровотечения и билиорагии, эффективным методом гемостаза было ушивание разрыва и применение местно taxocomba. Этот метод может быть рекомендован для пациентов со сложными разрывами печени и сопутствующими травмами.

TUMORĂ WILMS LA COPIL (CAZ CLINIC)

Jana Bernic¹, dr. hab. în med., prof. univ.,

Boris Curajos¹, dr. hab. în med., prof. univ.,

Vera Dzero¹, dr. în med., conf. univ.,

Victoria Celac¹, cercet. șt. stagiar,

Vergil Petrovici², medic-patomorfolog,

Larisa Rusu³, șefa secției oncopediatrie,

¹USMF “Nicolae Testemițanu”, ²ICȘDOSMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică “Natalia Gheorghiu”,

³IMSP Institutul Oncologic

Practica clinică este un domeniu ce evoluează rapid. Modificările în înțelegerea biologiei moleculare,

geneticii, fiziopatologiei, diagnosticului și tratamentului, împreună cu terapiile revoluționare ale cancerului și cu noile indicații ale acestora constituie cadrul propriu pentru educația continuă.

Cancerul reprezintă o familie complexă de boli (între 150 și 200), iar *carcinogeneza* este definită ca un proces multistadial de transformare a unei celule normale într-o celulă malignă.

Max Wilms (1951) definea neoplasma ca “*o masă anormală de țesut*” a cărei creștere se produce în exces față de normal, este necontrolată și neconcordantă cu cea a țesuturilor normale și continuă în același mod progresiv după încetarea stimulului care a determinat-o. Incidența tumorii Wilms este relativ uniformă, reprezentând 5-11% din afecțiunile maligne ale copilului. Nu există diferențe între sexe, deși unele studii raportează prevalența sexului masculin [1].

Prezentare de caz clinic. *Pacientul L.*, de 1 an, de sex masculin, născut la termen, de la I sarcină ce a decurs fără careva particularități. Se internează în serviciul de chirurgie toraco-abdominală a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică “Natalia Gheorghiu” pentru o formațiune tumorală majoră a abdomenului, depistată întâmplător de mama copilului la vârsta de 1 an. Examenul abdomenului decelează o formațiune tumorală dură la palpație, nedureroasă, cu sediul în abdomen pe stânga. Examenul ecografic al abdomenului și al sistemului urinar (*figura 1*) a relevat o formațiune tumorală cu structură solidă, de dimensiuni 14,0 x 9,0 cm, situată retroperitoneal și intrarenal pe stânga.



Figura 1. Ecografia rinichiului stâng. Tumor renal pe stânga.

Obiectiv la internare: pacient normoponderal, cooperant. Starea generală este gravă, periodic face subfebrilitate, tegumentele și mucoasele – palide, surii. În plămâni respirația aspră. Zgomotele cardiace asurzite, fără sufluri decelabile stetacustic. Abdomen asimetric, vădit mărit în dimensiuni în hipocondrul și

flancul stâng, desen vascular pronunțat al peretelui abdominal în aria precordială, cu stază venoasă. Palpația abdomenului decelează o formațiune tumorală dură, nedureroasă, cu sediul în special în abdomen pe stânga.

Electrocardiograma la internare fără modificări, ritm sinusal.

Biologic: hemograma: Hb – 98 g/l, Er – 2,3x10¹²/l, L – 7,4 x10⁹/l, n/e – 7, s/e – 38, eoz – 2, mon – 8, VSH – 15, proteina totală 64 g/l, ureea serică – 4,3, creatinina serică – 0,057 mmol/l, bilirubina generală – 9,4 mkmol/s.l., transaminazele fără modificări enzimatic. ALT /1,15 mmol/s.l., Kalium / 5,8 mmol/l, Na - 141 mmol/l. Analiza sumară a urinei: culoarea – galbenă, transp., reacția – acidă, proteina – negativă, epiteliu plat – unice c/v, leucocite – 2-4 c/v.

Examenul prin urografia intravenoasă indică prezența unei tumori renale pe stânga (*figura 2*).



Figura 2. Urografia intravenoasă. Prezența unei mase tumorale pe stânga.

Masa tumorală dezorganizează structura renocaliceală. Rinichiul pe stânga deplasat spre coloana vertebrală, cu funcția păstrată. Funcția rinichiului drept este normală.

Tomografia computerizată (*figura 3*) decelează tumoră renală pe stânga. Ținând cont de simptomatologia și de aspectul anatomic, de rezultatele explorărilor imagistice, s-a diagnosticat tumora Wilms al rinichiului pe stânga.

Luând în considerație starea generală gravă a copilului, anemia feriprivă, prezența unei formațiuni tumorale a rinichiului pe stânga de dimensiuni majore (14,0 cm x 9,0 cm), copilul a fost transferat la Institutul Oncologic, secția de oncopediatrie, pentru tratament chimioterapic. Copilul a urmat două cure

de tratament chimioterapic. A fost utilizată vincristină – 0,75 mg la 1-a, 8-a, 15-a zi, adriamicină 20 mg la a 15-a zi.

La examenul ecografic repetat tumora s-a micșorat – 12,0 x 7,0 cm.

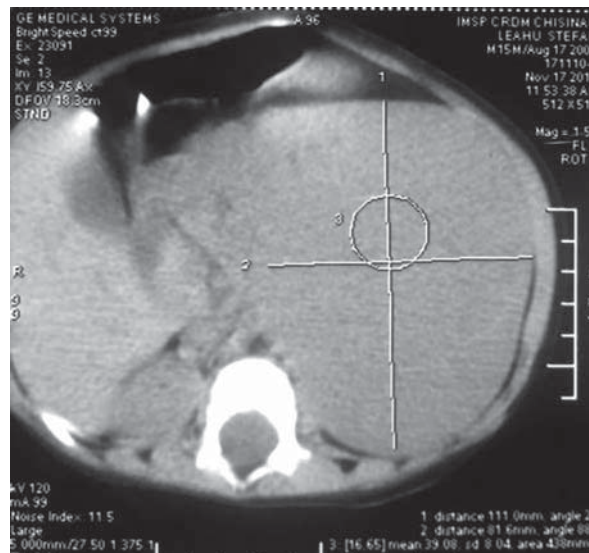


Figura 3. CT decelează tumoră a rinichiului pe stânga.

Mai apoi pacientul este transferat repetat pentru tratament chirurgical în CNȘPCP “Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, secția de urologie. După o pregătire preoperatorie, se decide de a interveni chirurgical. Prin abord transabdominal, cu mici dificultăți tehnice se intervine chirurgical și se practică tumornefrectomia (*figura 4*).

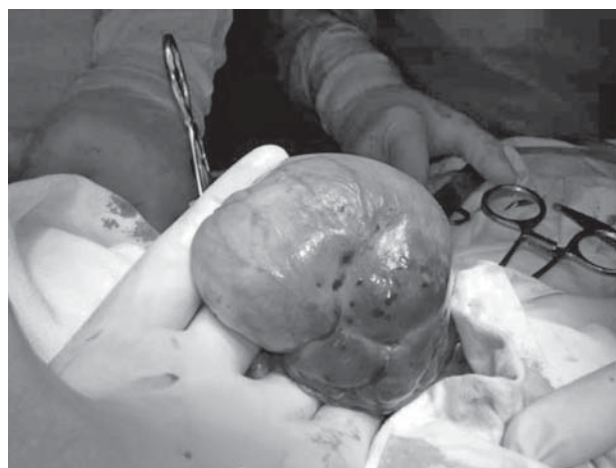


Figura 4. Aspect intraoperator. Tumornefrectomia.

Aspectul macroscopic de ansamblu al nefroblastomului la diverse nivele indică:

A – formațiuni chistice de diversă mărime cu conținut seros; B – focare pseudoadenomatoase; C – hemoragie schimbată.

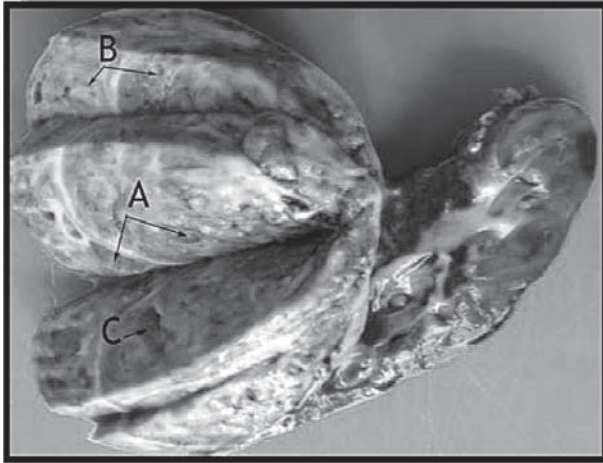


Figura 5. Aspect macroscopic al rinichiului tumoral modificat. Tumor al polului superior al rinichiului pe stânga.

Anatomia este patologică. Aspectul microscopic în nefroblastom este prezent în figurile 6, 7.

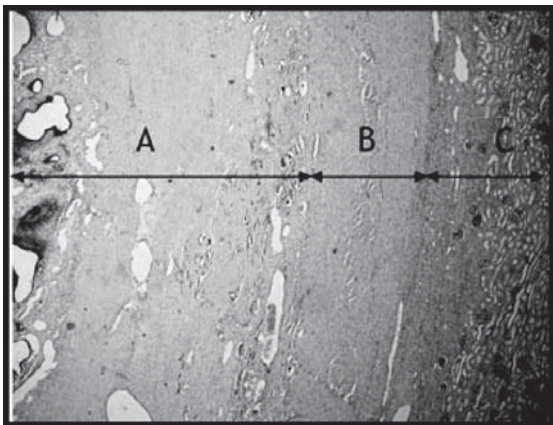


Figura 6. Aspect microarhitectural de frontieră a nefroblastomului: A – proces tumoral cu stromă fibroasă și structuri glandulare; B – capsula constituită din țesut conjunctiv și fibromuscular; C – parenchimul renal peritumoral la limita normei.



Figura 7. Aspectul de ansamblu glandular – chistic a nefroblastomului. A – structuri glandular-polare, B – formațiuni chistice; C – țesut conjunctiv fibroziv-stromal; D – structuri tubular-epiteliale.

Discuții

Evoluția pacientului după intervenția chirurgicală a fost favorabilă, fără complicații postoperatorii locale sau la distanță. Pacientul a fost transferat la 8 zile de la intervenție la serviciul de oncopediatrie al IMSP Institutul Oncologic din R. Moldova, cu recomandarea de continuare a tratamentului chimioterapic și de control riguros al funcției renale.

Am prezentat acest caz clinic pentru a pune în evidență complexitatea clinico-paraclinică a tumorii Wilms necorelată cu simptomatologia la etapa timpurie și cu riscul de dezvoltare rapidă a insuficienței renale pe rinichiul afectat tumoral. Datele din literatura de specialitate menționează despre evoluția necontrolată a tumorii Wilms. Se cunoaște faptul că simptomatologia acestei afecțiuni Wilms (tumoră abdominală, de obicei de dimensiuni mari; consistență fermă, nedată, moale, puțin mobilă, nedureroasă) crește rapid și tumora poate să-și dubleze dimensiunile în termeni de câteva zile la un copil cu stare generală bună.

Multe studii au indicat faptul că deseori copilul acuză dureri abdominale (50% din cazuri), mimând un abdomen acut, și aceste dureri ar putea fi expresia unei rupturi tumorale [1], prezența unei hematurii (în 15% din cazuri), hipertensiune arterială (în 25% din cazuri) [2], prezența unui varicocel stâng, explicat prin faptul că trombii tumorali invadează inițial vena renală stângă și determină întreruperea returului venos prin vena spermatică stângă.

Evoluția nefroblastomului. Invazia locală se face mai întâi pe cale limfatică spre sinusul renal și în interiorul capsulei renale. Apoi tumora invadează capsula propriu-zisă, prin contiguitate sau pe cale vasculară, urmând invazia în spațiul din vecinătatea capsulei renale. Metastazele la distanță sunt reprezentate de leziunile din pulmon, ganglionii limfatici regionali și ficat (80% din metastaze sunt în pulmon și 15% – în ficat) [3]. Alte arii de metastazare sunt rare în nefroblastom.

Factorii de prognostic al nefroblastomului sunt dependente de mărimea tumorii, vârsta copilului, aspectul histologic, prezența metastazelor în ganglionii limfatici, invazia capsulei renale. Factorul determinant este aspectul histologic al tumorii [1].

S-au identificat și alți factori adiționali ai prognosticului nefroblastomului: factori cromozomiali – pierderea heterozigoității pentru brațul lung al cromosomului 16, sau al brațului scurt al cromosomului 1 [4], factori în relație cu ADN-ul celular – aneuploidia apare în leziunile anaplazice, iar tetraploidia este asociată cu un prognostic negativ.

Particularitățile cazului prezentat:

- evoluția lentă cu simptomatologie relativ blândă pe parcursul unui an până la momentul internării;

- la internare simptomatologia a fost zgomotoasă și cu modificări importante din partea abdomenului și rinichiului stâng;

- evoluția tratamentului chimioterapic, care a permis micșorarea în dimensiuni a tumorii și posibilitatea intervenției chirurgicale prompte;

- evoluția favorabilă postintervenție chirurgicală.

Am prezentat acest caz pentru a arăta că tratamentul tumorii Wilms este multimodal, asociind chirurgiei chimioterapia, ceea ce a determinat creșterea ratei de vindecare la acest pacient.

Bibliografie

1. Aprodu Gabriel, *Chirurgie pediatrică*. Iași: Ed. "Gr. T. Popa", 2010, p. 223-231.
2. Shamberger R.C., *Renal tumors*. Carachi R., Grosfeld J.L., Azmy A.F. "The surgery of childhood tumors", 2 edition, Springer 2008; 10:171-192.
3. Lemerle J., Tournade M.F., Larrazin D., *Wilm's tumor; natural history and prognostic factors*. Cancer, 1976; 37:2557-2566.
4. Farmer D.C., *Urinary tract masses*. Sem Pediatr. Surg., 2000; 9:109-114.

Rezumat

Este prezentată observația clinică a unui bolnav în vârstă de 1 an, la care s-a constatat tumora Wilms, confirmată prin examen patomorfologic. S-a determinat o evoluție favorabilă a cazului dat.

Summary

It is presents the clinical observation of a patient aged 1 year that have found confirmed by examination pathomorphological Wilms tumor. We determined a favorable trend case.

Резюме

В статье описан клинический случай выявления опухоли Wilms у годовалого ребенка, подтвержденная патоморфологически. В данном случае отмечено благоприятное течение процесса.

TRATAMENTUL COMBINAT (CHIRURGICAL ȘI CHIMIOTERAPEUTIC) AL PACIENTELOR CU RECIDIVE ȘI METASTAZE DE CANCER OVARIAN ÎN BAZINUL MIC

*Tudor Rotaru*¹, dr. în medicină, conf. univ.,
*Alexandru Gudima*², dr. hab. în medicină, conf.
cercet., *Nicolae Ghidirim*¹, dr. hab. în medicină,
prof. univ., *Sergiu Roșca*², dr. în medicină, conf.
cercet., *Sergiu Ungureanu*², medic-ordinator,
*Angela Stratulat*², cercet. șt.,
*Diana Osadci*², dr. în medicină,
*Mariana Vârlan*¹, medic-rezident,
USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
IMSP Institutul Oncologic²

Introducere

Tratamentul recidivelor de cancer ovarian rămâne una dintre cele mai dificile probleme în oncoginecologie. În pofida implementării de noi citostatice, cum ar fi etopozidul, taxanele, hicaptinul, topotecamul, irinotecanul și altele, nu s-au înregistrat rezultatele scontate, media remisiei nu depășește 8-10 luni, iar supraviețuirea – 12-14 luni [1-4, 6, 7, 17].

Rezultatele tratamentului bolnavilor cu recidive și metastaze de cancer ovarian în bazinul mic demonstrează superioritatea tacticii chirurgicale active, asociate cu polichimioterapia și radioterapia, în comparație cu o tactică conservativă de administrare a polichimioterapiei sau radioterapiei.

Majoritatea clinicilor specializate în tratamentul cancerului ovarian, în caz de recidivă a tumorii, recurg la relaparotomie [4, 5, 8, 15, 16, 18] cu citoreducție maximal posibilă a tumorii recidivante, urmată de 6 cure polichimioterapice [9-13, 19].

Material și metode

Urmărind obiectivul de a evalua eficiența tratamentului combinat și complex al pacientelor cu recidive și metastaze de cancer ovarian în bazinul mic, au fost studiate rezultatele terapiei combinate la 130 de bolnave tratate în Institutul Oncologic din Republica Moldova, în perioada 1995-2006.

Rezultate și discuții

Analiza datelor proprii a demonstrat că din 130 de paciente cu recidive de cancer ovarian incluse în studiu, au fost supuse relaparotomiei 76, ceea ce constituie 58,5±4,3% (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu recidive și metastaze de cancer ovarian și volumul operației citoreductive secundare, în funcție de dimensiunea tumorii

Volumul operației citoreductive secundare	Total pacienți		Dimensiunea tumorii restante							
			≤ 2cm.		2-4cm.		4-6cm.		≥ 6cm.	
	Abs.	P±ES%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Citoreducția tumorii	47	**** 61,8 ±5,6	-	-	9	19,1	38	80,9	-	-
Citoreducția cu rezecția intestinului gros	4	5,3* ±2,6	1	25,0	3	75,0	-	-	-	-
Citoreducția cu rezecția intestinului subțire	10	*** 13,2 ±3,9	1	10,0	7	70,0	2	20,0	-	-
Citoreducția cu rezecția recidivei din oment	15	*** 19,7 ±4,6	-	-	8	53,3	3	20,0	4	26,7
Total	76	100,0	2	2,6	27	35,5	43	56,6	4	5,3

Notă: *p>0,05; ***p<0,01; ****p<0,001.

În urma analizei s-a constatat că relaparotomia cu citoreducția tumorii recidivante s-a efectuat în 47 cazuri – 61,8±5,6% (p<0,001), diametrul acesteia variind în limitele 2-6 cm. Citoreducția cu rezecția intestinului gros a fost aplicată în 4 cazuri sau 5,3±2,6% (p>0,05). La 10 pacienți sau 13,2±3,9% (p<0,01) operația citoreductivă secundară a inclus rezecția tumorii recidivante în bloc cu o ansă a jejunului.

În 15 cazuri sau 19,7±4,6% (p<0,01) relaparotomia a determinat atât citoreducția tumorii recidivante din bazinul mic, cât și a tumorilor recidivante din oment. La marea majoritate a pacienților supuse relaparotomiei citoreductive secundare volumul tumorii recidivante s-a încadrat în limitele 4-6 cm – 43 bolnave sau 56,6±5,7% (p<0,001). În 27 de cazuri sau

35,5±5,5% (p<0,001) tumora secundară recidivantă nu depășea diametrul de 2-4 cm.

Este de menționat faptul că din totalul de 76 de pacienți cu recidivă de cancer ovarian supuse relaparotomiei, la 29 de bolnave (38,2±5,6%) s-au efectuat operații combinate cu rezecția încă unuia dintre organe (jejun, colon sau oment). Acest fapt ne demonstrează încă o dată că un rol important în volumul operațiilor citoreductive – atât primare, cât și secundare – îl joacă exigența chirurgului în decizia definitivă.

După operațiile citoreductive secundare, volumul tumorilor restante la 2 pacienți sau 2,6±2,4% (p>0,05) a fost mai mic sau egal cu 2 cm, la 27 sau 35,5±5,5% (p<0,001) – 2-4 cm, la 43 pacienți sau 56,6±5,7% (p<0,001) tumora restantă se încadra în

Tabelul 2

Distribuția pacienților cu recidive și metastaze de cancer ovarian după operația citoreductivă secundară și rezultatele polichimioterapiei adjuvante la 6 luni

Dimensiunea tumorii după operație citoreductivă secundară	Total pacienți		Eficacitatea tratamentului							
			regresie completă		regresie parțială		stabilizarea procesului		progresarea procesului	
	abs.	P±ES%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
≤ 2cm	2	2,6* ±1,8	1	50,0	1	50,0	-	-	-	-
2-4 cm	27	35,5**** ±5,5	-	-	2	7,4	6	22,2	19	70,4
4-6 cm	43	56,6**** ±5,7	-	-	5	11,6	10	23,3	28	65,1
>6 cm	4	5,3* ±2,6	-	-	-	-	1	25,0	3	75,0
Total	76	100,0	1	1,3	8	10,5	17	22,4	50	65,8

Notă: *p>0,05; ****p<0,001.

Tabelul 3

Distribuția pacienților cu recidive și metastaze de cancer ovarian fără operație citoreductivă secundară și rezultatele tratamentului polichimioterapic adjuvant la 6 luni

Volumul tumorii	Total pacienți		Eficacitatea tratamentului								
			regresie completă		regresie parțială		stabilizarea procesului		progresarea procesului		
	abs.	P±ES%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
<2 cm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-4 cm	22	40,8 ±6,7 ****	-	-	-	-	7	31,8	15	68,2	
4-6 cm	18	33,3 ±6,4 ****	-	-	-	-	5	27,8	13	72,2	
> 6 cm	14	25,9 ±5,9 ****	-	-	-	-	5	35,7	9	64,3	
Total	54	100,0	-	-	-	-	17	31,5	37	68,5	

Notă: ****p<0,001.

limitele 4-6 cm și la 4 bolnave sau 5,3±2,6% (p>0,05) tumora depășea 6 cm.

Rezultatele polichimioterapiei adjuvante la 6 luni. Tuturor celor 130 de bolnave incluse în studiu li s-a administrat de la 4 până la 18 cure de polichimioterapie după schemele CAP1, CAF – CP, dintre care 97 pacienți sau 74,6±4,4% (p<0,001) cu preparate de platină [CAP 1 – 66 (68%) pacienți și CP – 31 (32,0%)], după schema CAF – 33 de bolnavi ceea ce a constituit 25,4±7,6 % (p<0,01).

Rezultatele pacienților cu recidive și metastaze de cancer ovarian după operațiile citoreductive secundare și după polichimioterapia adjuvantă la 6 luni sunt reflectate în *tabelul 2*.

Așadar, din 76 de pacienți, la o bolnavă (1,3±1,3%, p>0,05) s-a constatat regresia completă a tumorii; la 8 pacienți sau 10,5±3,5% (p<0,05) – remisie parțială; la 17 sau 22,4±4,8% (p<0,001) – stabilizarea procesului. În majoritatea cazurilor (50 de pacienți sau 65,8±5,4%; p< 0,001) s-a înregistrat progresarea procesului.

Situația pacienților cu recidive și metastaze de cancer ovarian fără operație citoreductivă secundară și rezultate ale polichimioterapiei adjuvante la 6 luni sunt reflectate în *tabelul 3*.

Toate 54 (41,5±4,3%, p<0,001) de pacienți care nu au fost supuse operațiilor citoreductive secundare (relaparotomii) au primit de la 4 până la 12 cure de polichimioterapie conform schemelor nominalizate: CAP1, CAF și CP. Monitorizarea eficacității tratamentului la acest grup de pacienți la termenul de 6 luni a demonstrat că la 17 sau 31,5±11,3% (p<0,05) s-a stabilizat procesul, iar la 37 de bolnave sau 68,5±7,6% (p<0,001) a fost constatată progresarea procesului.

Regresarea tumorii nu s-a înregistrat la nici una dintre bolnave (*tabelul 3*).

În baza rezultatelor obținute, putem face concluzia, că operațiile citoreductive secundare permit în 61,9±5,6% (p<0,001) cazuri micșorarea volumului tumorii recidivante. În 38,1±5,6% (p<0,001) cazuri operațiile citoreductive secundare sunt operații combinate cu rezecția unuia sau a mai multor organe incluse în procesul tumoral recidivant.

Efectuarea unor astfel de operații necesită o pregătire specială a chirurgului. Polichimioterapia la pacienții după operații citoreductive secundare asigură un efect obiectiv în 34,1%±5,4% cazuri (p<0,001); numai un caz de regresie completă – 1,3%, regresie parțială – 10,5±3,5% (p<0,05), în 22,4±4,8% cazuri (p<0,001) – stabilizarea procesului, iar în 65,8±5,4% (p<0,001) cazuri – progresarea procesului.

Continuarea polichimioterapiei la pacienții cu recidivă de cancer ovarian fără operații citoreductive secundare asigură stabilizarea procesului în 31,5±11,3% (p<0,05) cazuri. Remisii complete sau parțiale în acest grup nu s-au înregistrat.

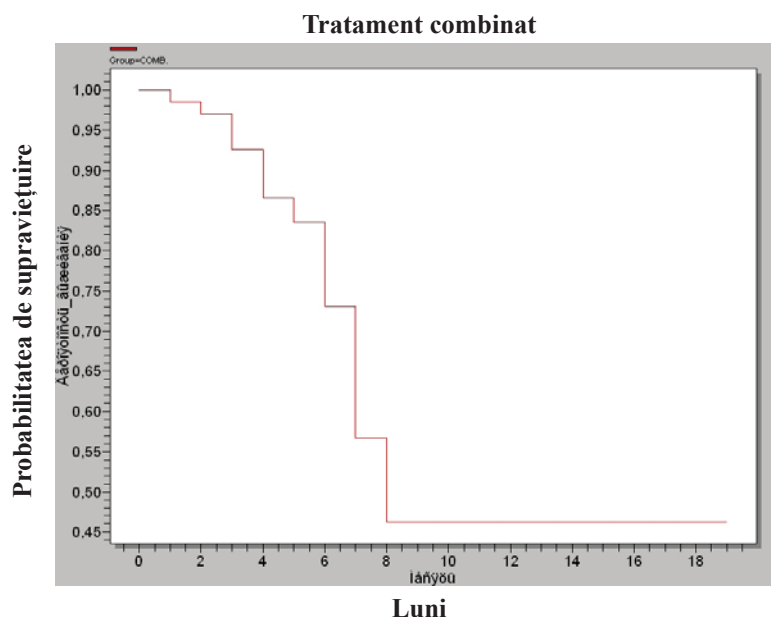
Curba de supraviețuire de la apariția recidivei a pacienților tratați după metoda combinată (lotul I de studii) este reflectată în *figura ce urmează*.

Conform curbei, durata medie de supraviețuire a constituit 8,6 ± 0,5 luni (p<0,001). Perioada liberă de progresare a fost de 5,3 luni.

Tabelul 4

Criteriile Log-Rank și Wilcoxon

Criterii	Statistica	Grad de libertate	Importanța p
Log-Rank	5,5233	1	0,0188
Wilcoxon	4,6527	1	0,031



Curba de supraviețuire a pacienților după tratamentul combinat (operație + chimioterapie) din momentul apariției recidivei (luni).

În rezultatul stabilirii diferențelor în eficacitatea tratamentului pacienților cu recidivă de cancer ovarian, cărora li s-au efectuat o intervenție chirurgicală citoreductivă secundară, comparativ cu cele fără intervenție chirurgicală, în baza „Tabelului de continență 2×2”, s-au înregistrat următoarele date:

- intervenția citoreductivă secundară este un factor puternic de protecție pentru regresia completă și parțială în comparație cu pacientele care nu au suportat această intervenție (RR=0);

- pentru stabilizarea procesului, intervenția chirurgicală este un factor de protecție redus (RR=0,71 95% ii: 0,42-1,846);

- pentru progresarea procesului, intervenția chirurgicală este un factor de protecție redus (RR=0,96 95% ii: 0,58-2,496).

Concluzii

Operațiile citoreductive secundare permit în 61,9±5,6% (p<0,001) cazuri micșorarea volumului tumorii recidivante. În 38,1±5,6% (p<0,001) cazuri operațiile citoreductive secundare sunt operații combinate cu rezecția unuia sau a mai multor organe incluse în procesul tumoral recidivant.

Polichimioterapia la pacientele după operații citoreductive secundare asigură un efect obiectiv în 34,1%±5,4% cazuri (p<0,001); numai într-un caz remisie completă – 1,3%, în 10,5±3,5% (p<0,05) – remisie parțială, în 22,4±4,8% (p<0,001) – stabilizarea procesului și în 65,8±5,4% (p<0,001) cazuri – progresarea procesului.

Conform curbei de supraviețuire a pacienților tra-

tate combinat (operație+chimioterapie) din momentul apariției recidivei, durata medie a constituit 8,6 ± 0,5 luni (p<0,001). Perioada liberă de progresare a fost de 5,3 luni.

Bibliografie

1. Блюменберг А.Г., *Диссеминированные формы рака яичников (Лечение. Факторы прогноза)*. Дис. д-ра мед. наук. Москва, 2002; 282 с.
2. Горбунова В.А., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., *Комбинированное и комплексное лечение больных раком яичников*. Пособие для врачей. Москва, 2003.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М., *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 году*. ГУ РОНЦ им. Т.Т. Влохина РАМН. – Москва: Медицинское информационное агенство, 2004; 279 с.
4. Жордания К.И., *Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников*. Практическая онкология: Избранные лекции. СПб: Центр ТОММ, 2004; с. 338-344.
5. Кузнецов В.В., Блюменберг А.Г., *Возможности хирургического метода в комбинированном лечении рака яичников. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников*. Москва, 2001; с. 66-76.
6. Порханова Н.В., *Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика)*. Дис. канд. мед. Наук, 1999.
7. Тамаева З.Э., Жордания К.И., Харитоновна Т.В., Паниченко И.В., Поддубная И.В., *Зависимость возникновения рецидива рака яичника ранних стадий от прогностических факторов*. Современная онкология, 2005:07(2).
8. Ayhan A., Guvenal T., Salman MC., *The role of cy-*

toreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol. Oncol.*, 2005; 98(2):235-241.

9. Berek J.S., Karnik Lee N., Cheung M.K., *The therapeutic benefit of extensive lymphadenectomy in advanced stage ovarian cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2006; 24:650.

10. Bristow R. E., Chi D.S., *Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a metaanalysis. Gynecol. Oncol.*, 2006; 103(3):1070-1076.

11. Khodabakhshi R., Gohari M.R., Shahidi J., *Treatment and prognosis of epithelial ovarian cancer: five year multi-center study. Saudi Med. J.*, 2008; 29(12):1735-1738.

12. Khunamornpong S., Suprasert P., Chiangmai W.N., Siriaunkgul S., *Metastatic tumors to the ovaries: a study of 170 cases in northern Thailand. Int. J. Gynecol. Cancer*, 2006; 16(1):132.

13. Kollmar O., Moussavian M.R., Richter S., Bolli M., Schilling M.K., *Surgery of liver metastasis in gynecological cancer – indication and results. Onkologie*, 2008; 31(7):375-379.

14. Morrow C.P., *An option in support of second-look surgery in ovarian cancer. Gynecol. Oncol.*, 2000; 79:341-343.

15. Obermair A., Sevelde P., *Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2001; 80: 432-436.

16. Pignata S., Pisano C., Di Maio M., *Medical treatment of resistant or recurrent epithelial ovarian cancer. Ann. Oncol.*, 2006; 17 (7):49-50.

17. Pomel C., Jeyarajah A., Oram D., Shepherd J., Milliken D., Dauplat J., Reynolds K., *Cytoreductive surgery in ovarian cancer. Cancer Imaging.*, 2007; 17(7):210-215.

18. Prat J., *Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. Mod Pathol.*, 2005; 18:99-111.

19. Rose P. G., Nerestone S., Brady M. F., *Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N. Engl. J. Med.*, 2004; 351(24):2489-2497.

Rezumat

Studiul este consacrat tratamentului combinat (chirurgical și chimioterapic) al pacientelor cu recidive și metastaze de cancer ovarian în bazinul mic. S-au evidențiat avantajele operațiilor citoreductive secundare și efectuarea polichimioterapiei la aceste paciente. Operațiile citoreductive secundare permit micșorarea volumului tumorii recidivante și sunt operații combinate cu rezecția unuia sau mai multor organe incluse în procesul tumoral recidivant. Efectul polichimioterapiei la aceste paciente este mai favorabil.

Durata medie de supraviețuire a pacientelor din momentul apariției recidivei a constituit $8,6 \pm 0,5$ luni. Perioada liberă de progresare a fost de 5,3 luni.

Summary

The study is dedicated to combined (surgery and chemotherapy) in patients with pelvic relapses and metastases of ovarian cancer. There are emphasized the advantages of secondary cytoreductive surgeries and poly-chemotherapy in these patients.

The secondary cytoreductive surgeries allow recurrent tumor volume reduction and operations are combined with resection one or more organs included in the recurrent tumor. The effect poly-chemotherapy in these patients is more favorable. The mean survival time from the discovery of the relapse constituted $8,6 \pm 0,5$ months. The progression – free survival constituted 5,3 months.

Резюме

Исследование посвящено комбинированному лечению (хирургическое и химиотерапевтическое) пациенток с рецидивами и метастазами рака яичников в малом тазу. Были выделены эффективность повторных циторедуктивных операций с проведением полихимиотерапии у этих больных. Вторичные циторедуктивные операции позволяют уменьшить в объеме рецидивные опухоли и они являются операции в сочетании с резекцией одного или нескольких органов, вовлеченных в рецидивной опухоли. Полихимиотерапии у этих больных является более эффективной.

Выживаемость больных раком яичников с момента появления рецидивов составляет $8,6 \pm 0,5$ месяцев. Свободный период без прогрессирования опухолевого процесса составил 5,3 месяцев.

METODE CONTEMPORANE DE TRATAMENT AL MALADIEI VARICOASE

Dumitru Casian, dr. în med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Puține domenii din medicina clinică au înregistrat schimbări atât de rapide și semnificative la limita secolelor XX și XXI, precum a făcut-o chirurgia flebologică în general și tratamentul maladiei varicoase în particular. În acest articol facem o scurtă prezentare generală a metodelor moderne de tratament al varicelor membrelor inferioare.

Tehnica chirurgicală clasică a operației pentru maladia varicoasă include două elemente de bază – crosectomia și strippingul trunchiului safenian. Pentru fiecare din aceste etape au fost propuse multiple modificări ale tehnicii-standard. La beneficiile tratamentului chirurgical se referă simplitatea relativă, accesibilitatea arsenalului instrumentar și posibilitatea folosirii metodei atât în stadiile începătoare, cât și în stadiile avansate ale maladiei venoase cronice. În pofida simplității sale aparente, tratamentul chirurgical al maladiei varicoase nu este lipsit de complicații. De la 5% la 7% din bolnavi suferă leziunea

nervilor cutanați în timpul intervenției chirurgicale, adesea cu caracter reversibil, dar uneori poate fi și permanent. Hematoamele subcutanate care necesită drenaj, împreună cu supurarea plăgii postoperatorii după flebectomie se întâlnesc la aproximativ 10% din bolnavi. Frecvența trombozei venoase profunde ca o complicație a tratamentului chirurgical pentru varice este de aproximativ 2%, iar a trombemboliei arterei pulmonare – de 0,2–0,5%. Lezarea vaselor magistrale este o complicație extrem de rară (0,002 – 0,3%), dar foarte gravă în chirurgia maladiei varicoase, mortalitatea estimându-se la 5% din astfel de cazuri, în 30% fiind necesară amputația membrului inferior la nivelul coapsei [1]. Unul dintre cele mai mari dezavantaje ale tratamentului chirurgical pentru maladia varicoasă este frecvența înaltă a recidivei varicelor în perioada postoperatorie îndepărtată (tabelul 1).

Tabelul 1

Frecvența recidivei maladiei varicoase după tratamentul chirurgical

Autor, an, sursă	Număr cazuri / perioada de observare	Recidiva (%)	Metoda de diagnostic
Fischer, 2001 [2]	125 / 34 ani	48	clinică
van Rij, 2003 [3]	137 / 5 ani	93	duplex scanare
Winterborn, 2004 [4]	133 / 11 ani	62	clinică

Astfel, rezultatele la distanță ale intervenției chirurgicale clasice pentru maladia varicoasă nu satisfac complet necesitățile medicilor și așteptările pacienților.

Ablația endovenoasă cu laser (EVLA – *endovenous laser ablation*) a venelor subcutanate a fost elaborată în anii '90 ai secolului trecut. Principiul metodei se bazează pe absorbția energiei laser de către țesuturi, încălzirea sângelui și a peretelui venos până la temperaturi înalte, precum și dezvoltarea ulterioară a trombozei, fibrozei locale și a obliterării lumenului vasului. Cu toate acestea, mecanismul exact de acțiune al radiației laser endovenoase de înaltă energie nu este complet elucidat.

Metoda EVLA poate fi efectuată sub anestezie locală. În analogie cu alte intervenții endovasculare, introducerea fibrei optice în lumenul venei se efectuează în majoritatea cazurilor percutanat, prin intermediul firului-ghid și cateterului. Un moment foarte important îl constituie instalarea apexului fibrei laser la 1-2 cm distal de valva terminală a joncțiunii safeno-femorale sau imediat inferior de locul de origine a v. epigastrică superficialis. Pentru poziționarea corectă a fibrei laser, intraoperator se utilizează examenul ultrasonor. Păstrarea intactă a crosei venei safene mari reprezintă principala diferență dintre versiunea clasică a EVLA și alte metode de ablație endovenoasă, față de intervenții chirurgicale clasice. Pentru a asigura

o procedură indoloră, scăderea diametrului venei și pentru prevenirea arsurii cutanate se efectuează infiltrarea perivenoasă cu soluție slabă de anestezic. În timpul extracției treptate a fibrei laser are loc ablația segmentului de venă cateterizat.

Deși caracterul miniinvasiv al EVLA ne permite să evităm practic infecția postoperatorie a plăgii și cicatricile multiple nedorite, această metodă de tratament a maladiei varicoase posedă unele complicații specifice. În unele cazuri poate avea loc răspândirea maselor trombotice spre venele profunde (*“heat induced thrombosis”* – tromboza indusă de căldură), cu dezvoltarea riscului de embolie a arterei pulmonare. Frecvența acestei complicații se estimează, după datele diferiților autori, de la 0,2% la 5,7% [5]. La fel ca și în urma strippingului safenian, la o parte din pacienți se observă zone de parestezii și echimoze, ce regresează spontan în timp.

Din momentul primelor rapoarte privind eficacitatea clinică a EVLA, au fost publicate multiple studii despre această metodă, dintre care cele mai semnificative sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Eficacitatea ablației cu laser a venei safene mari

Autor, an, sursă	Număr cazuri / perioada de observare	Ocluzia venei (%)	Recidivă (%)
Agus, 2006 [6]	1076 / 3 ani	97	6
Fernandez, 2008 [7]	1985 / 30 luni	78,2	0,75
King, 2009 [8]	1114 / 1 an	98	-

Evaluând indicii publicați, trebuie de menționat că chiar și cele mai lungi perioade de observare a pacienților după EVLA cedează evident celor obținute la bolnavii după intervenții chirurgicale clasice.

Ablația prin radiofrecvență (RFA – *radiofrequency ablation*) reprezintă una dintre cele mai miniinvasive metode de înlăturare a refluxului venos patologic. Tehnica efectuării procedurii de RFA se deosebește foarte puțin de ablația cu laser. Curentul electric cu frecvența de 50 Hz se transmite prin intermediul unui cateter la un electrod bipolar, aflat în lumenul venei. La fel ca și în celelalte metode de ablație endovenoasă, crosectomia nu se efectuează, iar apexul electrodului se instalează cu 2 cm inferior de joncțiunea safeno-femurală. Rezistența ce apare la trecerea curentului electric prin peretele venei de la electrodul periferic la cel central provoacă eliberarea de energie termică și încălzirea țesuturilor. Ocluzia venei se datorează decolării endoteliului, contracției fibrelor de colagen în stratul subendotelial și denaturării proteinelor sangvine în lumenul vascular.

Până în prezent, se atestă o experiență clinică bogată în folosirea RFA pentru maladia varicoasă, indicându-se o eficacitate înaltă a metodei (tabelul 3).

Tabelul 3
Eficacitatea ablației prin radiofrecvență a venei safene mari

Autor, an, sursă	Număr cazuri / perioada observării	Ocluzia venei (%)	Recidivă (%)
Merchant, 2005 [9]	1222 / 5 ani	87,2	27,4
Nicolini, 2005 [10]	330 / 3 ani	88	12,8
Proebstle, 2011 [11]	295 / 3 ani	92	23

Cele mai extinse studii indică faptul că frecvența recanalizării venelor în perioada îndepărtată după RFA constituie 10%. Se observă o frecvență destul de mare a recidivei clinice a varicelor, comparabilă cu rata acesteia după tratamentul chirurgical clasic.

Ablația chimică (scleroterapia). În anii '70 ai secolului trecut, la popularizarea scleroterapiei venelor varicoase a contribuit apariția substanțelor sclerozante moderne și îmbunătățirea tehnicii de efectuare a procedurii. Succesul temporar al scleroterapiei a fost înlocuit cu o atitudine rezervată față de ea, în legătură cu imposibilitatea unei înlăturări sigure a refluxului la nivelul joncțiunii safeno-femorale și, de asemenea, din cauza pericolului asociat cu punctarea „oarbă” a venelor situate în profunzime. Un moment de cotitură l-a constituit introducerea în anul 1989 a puncției venelor sub control ecografic și popularizarea metodei de scleroterapie cu spumă (foam), descrisă pentru prima dată de Orbach încă în anul 1950. Pentru a obține spuma, substanța sclerozantă se amestecă cu gaz sau aer. Nimerind în lumenul venei și deplasând sângele, spuma sclerozantă provoacă spasmul vasului și o deteriorare semnificativă a endoteliului și, eventual, a tuturor straturilor peretelui venos. Cu timpul vena se transformă în țesut conjunctiv, ce este echivalent cu înlăturarea sa pe cale chirurgicală.

Spre deosebire de alte metode de ablație endovenoasă, scleroterapia poate fi folosită cu succes în cazul unui diametru neînsemnat și un aspect tortuos marcat al venei safene. Substanța sclerozantă poate fi introdusă prin puncția directă a venei cu o seringă cu ac sau prin catetere de diferite lungimi. Analogic cu EVLA și RFA, monitoringul ultrasonografic periprocedural este obligator. Contraindicații absolute către scleroterapie sunt flebotromboza acută, trombofilia, maladiile obliterante ale arterelor periferice, perioada de sarcină și sensibilitatea crescută la substanța sclerozantă. Complicațiile legate de efectuarea foam-scleroterapiei au un caracter specific. Cele mai semnificative sunt dereglările neurologice, care se manifestă prin accese de tip migrenos, dereglările vizuale (scotoame), atacurile ischemice cerebrale tranzitorii, chiar și ictusul cerebral. Complicațiile se atestă în

5,2–23% cazuri, decurgând de obicei în forme ușoare, cu caracter de scurtă durată [12].

Efectul scleroterapiei se micșorează în timp. O caracteristică deosebită a acestei metode este ședințele repetate de sclerozare (2, 3 și mai multe), care pot crește rata obliterării stabile și de lungă durată a venei la 90% (tabelul 4).

Tabelul 4
Eficacitatea ablației chimice (foam-scleroterapia) a venei safene mari

Autor, an, sursă	Număr cazuri / perioada de observare	Ocluzia venei (%)	Injectare repetată
Smith, 2006 [13]	1411 / 1 an	86,1	+
Hamahata, 2011 [14]	138 / 2 ani	62,2	-
Bradbury, 2010 [15]	1270 / 3 ani	91,6	+

Toate metodele de tratament al maladiei varicoase menționate mai sus se bazează pe ablația (înlăturarea) venelor subcutanate magistrale cu aparat valvular incompetent. Un principiu oarecum diferit stă la baza așa-numitelor intervenții „conservative” – operațiile de tip CHIVA și ASVAL.

Metoda CHIVA (*cure Conservatrice et Hemodynamique de l'insuffisance Veineuse en Ambulatoire*) a fost elaborată și descrisă de Claude Franceschi la sfârșitul anilor '80 ai secolului trecut [16]. Principiul metodei constă în ligaturarea chirurgicală a celui mai proximal punct al refluxului venos patologic, cu păstrarea trunchiului magistral al venei safene mari și a ramurilor ei, și redirecționarea fluxului sangvin înapoi spre sistemul venos profund prin așa numitele vene perforante de tip „re-entry”. Operația CHIVA posedă câteva avantaje: traumatism minor, păstrarea „materialului” pentru potențialele reconstrucții arteriale și reducerea numărului de recidive ale maladiei varicoase. Dezavantajul metodei CHIVA constă în păstrarea îndelungată postoperatorie a tributariilor varicos-dilate, cu dezvoltarea în ele, deseori, a trombozelor.

Metoda ASVAL (*Ablation Selective des Varices sous Anesthésie Locale*), spre deosebire de operația CHIVA, este bazată pe ipoteza afectării primare a afluenților venelor centrale, cu răspândirea „ascendentă” ulterioară a refluxului. Conform acestei teorii, înlăturarea așa-numitelor „rezervoare varicoase” poate duce la dispariția refluxului venos vertical din venele safene. Tehnica intervenției constă în înlăturarea sub anestezie locală infiltrativă, prin incizii minime, a unui număr maxim de afluenți incompetenți ai venei safene mari, însă fără a afecta trunchiul ei principal [17]. Până în prezent, nici CHIVA, nici ASVAL nu au fost folosite la un număr suficient de pacienți, respectiv un studiu comparativ randomizat la moment lip-

seşte. Aparent, ambele metode sunt destul de eficiente la grupuri de pacienţi minuţios selectaţi.

În încheierea acestei prezentări a metodelor de tratament al maladiei varicoase, conchidem că în prezent arsenalul chirurgului-flebolog este destul de extins. Superioritatea oricărei dintre aceste metode asupra alteia este discutabilă. Practicând doar una dintre intervenţii, medicul nu poate aprecia obiectiv avantajele şi dezavantajele ei. Doar având posibilitatea de a le aplica pe toate, sau cel puţin o parte dintre metodele enumerate, poate fi aleasă varianta optimă pentru fiecare pacient aparte.

Bibliografie

- Critchley G., Handa A., Maw A., Harvey A., Harvey M.R., *Complication of varicose vein surgery*. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 1997; 79:105-110.
- Fischer R., Linde N., Duff C., et al., *Late recurrent saphenofemoral junction reflux after ligation and stripping of the greater saphenous vein*. J. Vasc. Surg., 2001; 34:236-240.
- van Rij A.M., Jiang P., Solomon C., et al., *Recurrence after varicose vein surgery: a prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography*. J. Vasc. Surg., 2003; 38:935-943.
- Winterborn R.J., Foy C., Earnshaw J.J., *Causes of varicose veins recurrence: late results of a randomized controlled trial of stripping the long saphenous vein*. J. Vasc. Surg., 2004; 40:634-639.
- Mozes G., Kalra M., Carmo M., Swenson L., Glovicki P., *Extension of saphenous thrombus into the femoral vein: A potential complication of new endovenous ablation techniques*. J. Vasc. Surg., 2005; 41:130-135.
- Agus G.B., Mancini S., Magi G., *The first 1000 cases of Italian Endovenous-laser Working Group (IEWG). Rationale and long-term outcomes for the 1999-2003 period*. Int. Angiol., 2006; 25:209-215.
- Fernández C.F., Roizental M., Carvallo J., *Combined endovenous laser therapy and microphlebectomy in the treatment of varicose veins*. J. Vasc. Surg., 2008; 48:947-952.
- King T., Coulomb G., Goldman A., Sheen V., McWilliams S., Guptan R.C., *Experience with concomitant ultrasound-guided foam sclerotherapy and endovenous laser treatment in chronic venous disorder and its influence on health related quality of life: interim analyses of more than 1000 consecutive procedures*. Int. Angiol., 2009; 28:289-297.
- Merchant R.F., Pichot O., *Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency*. J. Vasc. Surg., 2005; 42:502-509.
- Nicolini P., *Treatment of primary varicose veins by endovenous obliteration with the VNUS closure system: results of a prospective multicenter study*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2005; 29:433-439.
- Proebstle T.M., Alm J., Göckeritz O., et al., *Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities*. J. Vasc. Surg., 2011; 54:146-152.
- Jia X., Mowatt G., Burr J.M., et al., *Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins*. Br. J. Surg., 2007; 94:925-936.
- Smith P.C., *Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2006; 32:577-583.
- Hamahata A., Yamaki T., Sakurai H., *Outcomes of ultrasound-guided foam sclerotherapy for varicose veins of the lower extremities: a single center experience*. Dermatol. Surg., 2011; 37:804-809.
- Bradbury A.W., Bate G., Pang K., Darvall K., Adam D., *Ultrasound-guided foam sclerotherapy is a safe and clinically effective treatment for superficial venous reflux*. J. Vasc. Surg., 2010; 52:939-945.
- Franceschi C., *Theory and Practice of the CHIVA*. Precy-sous-Thil, 1988.
- Pittaluga P., Rea B., Barbe R., *Methodes ASVAL (Ablation Selective des Varices sous Anesthésie Locale): principes et resultats preliminaries*. Phlebologie, 2005; 2:175-181.

Rezumat

Rezultatele la distanţă al intervenţiei chirurgicale clasice pentru maladia varicoasă nu satisfac complet necesităţile medicilor şi aşteptările pacienţilor. Metodele contemporane de tratament ale maladiei varicoase includ ablaţia endovenoasă termică sau chimică şi intervenţiile “conservative” (CHIVA, ASVAL). Conform datelor literaturii de specialitate, aceste metode oferă un tratament extrem de eficient, însoţit de o incidenţă scăzută a complicaţiilor severe şi a recidivei bolii. Lărgirea spectrului metodelor curative contribuie la individualizarea tratamentului venelor varicoase.

Summary

The long term results of classic surgical treatment of varicose veins are not completely correspond to requirements of physicians and wishes of patients. The modern methods of varicose veins treatment include endovenous thermal or chemical ablation and “conservative” interventions (CHIVA, ASVAL). According to the literature review, these methods provide the high efficacy of treatment and are associated with low rate of complications and recurrence of disease. Widening of spectrum of curative methods contribute to the individualization of varicose veins treatment.

Резюме

Отдаленные результаты классического хирургического лечения варикозной болезни не полностью соответствуют требованиям врачей и ожиданиям пациентов. Современные методы лечения варикозной болезни включают эндовенозную термическую или химическую абляцию и “консервативные” вмешательства (CHIVA, ASVAL). Согласно данным литературы, эти методы обеспечивают высокую эффективность лечения, сопровождаются низкой частотой серьёзных осложнений и рецидива заболевания. Расширение спектра лечебных методов способствует индивидуализации лечения варикозных вен.

OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

ASPECTE CLINICE ALE SARCINII ȘI NAȘTERII LA GRAVIDELE CU HEPATITĂ VIRALĂ B

Olga Cernețchi, dr. hab. în med., prof. univ.,
Irina Castraveț, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Hepatita virală B este o problemă medico-socială a obstetricii și perinatologiei contemporane, determinată de locul pe care îl ocupă în structura cauzelor morbidității perinatale.

Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 2 miliarde de oameni din populația globului au contactat infecția cu virusul hepatitei B (VHB). 90% din ei prezintă forma acută a bolii, care evoluează spontan către vindecare completă; restul de 350-400 milioane de persoane rămân însă infectate cronic cu VHB și au riscul de a se infecta cu virusul hepatitei D (VHD) [2, 4, 7].

Cercetările efectuate de mai multe generații de savanți au demonstrat că Republica Moldova se află printre țările cu cel mai înalt nivel de infectare a populației cu viruși hepatotropi, nivelul portajului AgHBs atingând 8-22%. Această situație epidemiologică, precum și creșterea în continuare a numărului bolnavilor cu hepatită cronică, ciroză hepatică (circa 53 mii de persoane) și cancer hepatic primar (circa 300 de cazuri) au servit ca motiv pentru elaborarea *Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D* [8]. În scopul organizării unei profilaxii eficiente, Organizația Mondială a Sănătății recomandă inserarea problematicii hepatitei virale printre obiectivele prioritare din programele sanitare ale guvernelor.

Interesul pentru problematica hepatitelor virale cronice în sarcină se află în ascensiune continuă, fapt determinat de incidența sporită a numărului gravidelor cu patologia dată și de progresele nici pe departe suficiente în managementul acestei maladii, care prezintă complicații majore în sarcină.

Studiile multiple au demonstrat apariția pierderilor perinatale în aproximativ 60% cazuri, ca rezultat al patologiei antenatale, cea mai de importantă fiind considerată insuficiența fetoplacentară, cu dezvoltarea ulterioară a RDIU al fătului [1, 10, 11, 12].

Lucrările lui Тютюнник В. (2002) atenționează că în cazul sarcinilor agravate cu acutizarea patolo-

giilor infecțioase, frecvența stabilirii insuficienței fetoplacentare (IFP) atinge 55,2%. Complicația dată, frecvent întâlnită în sarcinile pe fundal de HVBC, necesită intervenție din partea clinicienilor. Conform studiilor recente, la 22-25% dintre copiii născuți de femei cu patologia menționată se determină retard de dezvoltare intrauterină al fătului, care merită o atenție deosebită, având însemnătate nu doar medicală, dar și socială [6, 14]. În structura mortalității și morbidității perinatale RDIU ocupă un loc de frunte, fiind cauza principală a morbidității somatice și infecțioase a nou-născuților, cu dereglări ulterioare de dezvoltare fizică.

Un factor decisiv care influențează dezvoltarea fătului, evoluția perioadei prenatale și postnatale este starea morfofuncțională a placentei – circulația fetoplacentară, veriga principală, de care depinde starea biologică a două organisme în sistemul mamă-placentă-făt [9]. Studiile efectuate asupra complexului structural și a circulației placentare, dat fiind faptul că acesta are o bază anatomică comună cu cea fetală, demonstrează rolul primordial al particularităților componentului structural-funcțional placentar și al mecanismelor hemodinamicii în placentă asupra stării și prognosticului nou-născutului. În opinia unor cercetători, un rol decisiv, defavorizant, ce induce evoluția tulburărilor patologice, inclusiv circulatorii în complexul placentar le revine agresiunilor infecțioase pe parcursul sarcinii, printre care se înscrie și virusul hepatitei [15]. O importanță majoră are și transmiterea verticală a infecției către făt [3, 20, 21].

Copiii cu RDIU al fătului sunt plasați în grupul de risc crescut în ce privește morbiditatea și mortalitatea perinatală, incidența dereglărilor SNC, dereglările de adaptare a nou-născuților în perioada neonatală, scăderea imunității specifice și celei nespecifice [5].

Gravitatea RDIU al fătului derivă atât din dificultățile de diagnostic, cât și din posibilitățile terapeutice limitate, care în cele mai dese cazuri se aplică tardiv, incomplet și insuficient [17, 18]. Din aceste considerente, plasarea gravidelor cu HVBC în grupul de risc pentru IFP și RDIU și diagnosticul în termeni gestaționali timpurii sunt momente extrem de importante în scopul îmbunătățirii indicilor perinatali.

Problema sarcinii pe fundal de HVBC în RM nu a fost studiată. În ultimii ani, în literatura de specialitate apar publicații consacrate diverselor aspecte ale sarcinii pe fundal de hepatită virală, care țin de etiopatogenia maladii, influența factorilor nefavorabili

asupra evoluției perioadei de gestație, datele clinico-paraclinice și modalitățile de finalizare a sarcinii, influența asupra mortalității și morbidității perinatale și prognosticul la distanță [13, 14, 19]. Există studii care evidențiază și o influență nefavorabilă asupra sarcinii și a nou-născuților, prin procentul mare de avort spontan, prematuritate, mortalitate crescută perinatală și deficit staturo-ponderal nerecuperabil mulți ani [10, 11]. Totodată, particularitățile evoluției BCF de etiologie virală la gravide, conduita sarcinii, influența hepatitei virale B cronice (HVBC) asupra stării sistemului fetoplacental sunt studiate incomplet [16]. Actualitatea acestei probleme se datorează atât morbidității perinatale înalte și numărului mare de complicații ce apar în timpul sarcinii și nașterii, cât și ratei sporite a transmiterii perinatale. Infecția căpătată în copilărie este responsabilă de majoritatea hepatitelor cronice virale B la adulți, care poate evolua, într-un număr semnificativ de cazuri, spre complicații – ciroză hepatică și hepatocarcinom. Iată de ce monitorizarea strictă în dinamică a acestor paciente după un algoritm bine stabilit, fac să scadă simțitor aceste complicații. De aceea, un algoritm de diagnostic în sarcina asociată cu detectarea AgHBs ar fi bine-venit în practica obstetricală.

Tocmai aceste considerente, legate de întrebările care așteaptă încă răspuns asupra particularităților evoluției sarcinii în relație cu forma hepatitei B cronice, la care s-a produs infecția și, respectiv, transmiterea verticală la făt au reprezentat motivația cercetării de față.

Scopul studiului constă în evaluarea particularităților evolutiv-clinice, elaborarea unui algoritm de diagnostic al hepatitei virale B în sarcină și optimizarea conduitei sarcinii și nașterii.

Pentru atingerea scopului propus, au fost stabilite următoarele obiective:

1. Evaluarea particularităților clinico-epidemiologice ale hepatitei virale B cronice la gravide.

2. Aprecierea evoluției hepatitei virale B cronice în sarcină, în funcție de forma hepatitei.

3. Studiul evoluției sarcinii, nașterii și rezultatelor perinatale, în funcție de prezența sau lipsa markerului de replicare (AgHBe) a hepatitei virale B cronice.

4. Stabilirea particularităților complexului fetoplacental la gravidele cu diferite forme de hepatită virală B cronică.

5. Elaborarea unui algoritm de diagnostic al formei hepatitei B la gravidele cu AgHBs pozitiv.

6. Studiul incidenței transmiterii VHB la nou-născuții din mame cu HVBC.

Materialul și metodele studiului

Cercetările au fost efectuate în două etape, fiind divizate în studiul retrospectiv și studiul prospectiv. Studiul retrospectiv a fost efectuat în incinta IMSP SCM nr.1 în perioada 2004-2007. În studiul retrospectiv au fost selectate 474 paciente care au contactat infecția cu VHB (lotul de studiu) și 474 gravide fără hepatita B (lotul-martor). În funcție de depistarea AgHBs lotul de bază a fost subdivizat în două subloturi: sublotul I – AgHBs depistat până la sarcină (62 de cazuri) și sublotul II – AgHBs, depistat în sarcină (412 de cazuri). Studiul a cuprins în total 948 de cazuri clinice.

Pentru a stabili importanța influenței duratei de timp de la stabilirea diagnosticului până la sarcină, gestantele au fost divizate în conformitate cu momentul stabilirii diagnosticului (tabelul 1).

La baza studiului prospectiv, efectuat asupra perioadei 2008-2010, au stat examenul clinic complex și supravegherea strictă a 176 de gravide, divizate în 2 loturi, în funcție de: prezența hepatitei cronice virale B în anamneză sau AgHBs în serul sangvin (76 – lotul de cercetare) și gravidele fără hepatita B cronică (100 – lotul-martor). Lotul de studiu, la rândul său, a fost subdivizat în 3 subloturi (tabelul 2).

Tabelul 1

Divizarea în subloturi în funcție de momentul stabilirii diagnosticului de HVBC

Sublotul	1 an până la sarcină (I-A)		2 ani până la sarcină (I-B)		3-5 ani până la sarcină (I-C)		6-10 ani până la sarcină (I-D)		>10 ani până la sarcină (I-E)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sublotul I	9	14,5	8	12,9	15	24,2	16	25,8	14	22,6

Tabelul 2

Divizarea în subloturi a pacientelor incluse în studiu

Lotul	Sublotul I – portaj de AgHBs		Sublotul II – HVBC, AgHBe pozitiv		Sublotul II – HVBC, AgHBe negativ	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Lotul I	50	65,8	11	14,5	15	19,7

Eșantionul de studiu a fost selectat în baza criteriului de veridicitate, fiind reprezentativ pentru totalitatea statistică generală. Studiul a cuprins în total 1124 de cazuri clinice și a avut ca scop studierea comparativă a particularităților de evoluție a sarcinilor, nașterilor, complicațiilor și stării nou-născuților în aceste grupuri.

Complexul de diagnostic de selectare a pacienților a inclus aplicarea următoarelor metode: clinice (culegerea datelor clinico-anamnestice, examenul obiectiv general și obstetrical-ginecologic, aprecierea stării fătului la naștere după scorul Apgar), paraclinice de laborator (biochimice și serologice – prin depistarea în serul sangvin a markerilor virusului hepatitei B (VHB), aplicând metoda reacției de polimerizare în lanț (constatarea obiectivă a ADN HBV) și metoda imunoenzimatică ELISA), paraclinice instrumentale (examenul USG cu Dopplerometrie) și metodele morfologice de examinare a placentei și a anexelor. Analiza datelor a fost realizată utilizând programele: „Statistica 6.0” (Statsoft Inc), „EXCEL”, „EPI-Info 2004” și „SPSS 16.0” (SPSS Inc), cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Rezultatele studiului retrospectiv

În baza studiului retrospectiv, se poate observa o incidență stabilă și relativ înaltă a gestanțelor cu hepatită B cronică și a celor purtătoare de AgHBs ($2,0 \pm 0,6\%$).

Studiul a constatat depistarea portajului de AgHBs mai frecvent printre gestanțele cu vârsta cuprinsă între 21 și 30 ani. În sublotul I se atestă un număr crescut de gravide care au contactat infecția cu VHB în vârstă de 31-40 ani ($35,5 \pm 2,2\%$), în comparație cu sublotul II ($20,6 \pm 1,9\%$). Totodată, se înregistrează și o frecvență de 2,7 ori mai mare a gravidelor în vârstă >41 de ani în sublotul I comparativ cu sublotul II ($1,2 \pm 0,5\%$). Pe parcursul studiului efectuat am determinat anamneza maternă extragenitală și ginecologică complica-

tă. Merită o deosebită atenție faptul că gestanțele din sublotul I, în $27,4 \pm 2,0\%$ cazuri au avut unul și mai multe avorturi spontane după infectare cu VHB față de lotul de control – $10,0 \pm 3,0\%$ ($p < 0,001$) și în $8,1 \pm 1,3\%$ cazuri au menționat sarcini oprite în evoluție comparativ cu lotul II, la care această complicație a survenit de 3 ori mai rar ($3,0 \pm 0,8\%$) ($p < 0,001$).

Sarcina la pacientele cu HCVB a evoluat cu iminență de avort spontan, fiind mai frecventă în subloturile I și II ($21,0 \pm 1,9\%$ și $17,5 \pm 1,7\%$ cazuri respectiv), în comparație cu lotul-martor, unde s-a înregistrat în $9,0 \pm 1,3\%$ cazuri ($p_1, p_2 < 0,001$). La fel, iminența de avort spontan tardiv a complicat evoluția sarcinii în $17,7 \pm 1,8\%$ din cazuri în sublotul I și în $15,5 \pm 1,7\%$ din cazuri în sublotul II, față de lotul de control – $8,0 \pm 1,2\%$ din cazuri ($p_1, p_2 < 0,05$). După termenul de 22 de săptămâni, sarcina în lotul cu purtătoare de AgHBs s-a evidențiat complicată cu iminență de naștere prematură de 2,7 ori în sublotul I și de 1,4 ori în sublotul II, mai frecvent decât în lotul-martor ($14,0 \pm 1,6\%$). Menționăm faptul că dermatozele gravidelor, care apar ca o consecință a afectării sistemului hepato-biliar, au survenit la $7,0 \pm 1,2\%$ dintre gravidele din lotul I, în comparație cu lotul II, unde au fost depistate numai în $2,0 \pm 0,6\%$ cazuri ($p < 0,001$). În figura 1 este prezentată interdependența directă dintre incidența apariției dermatozei gravidelor și durata de timp de la apariția bolii până la sarcină.

În baza cercetării efectuate, se atestă o diferență manifestă între incidența disgravidiei timpurii și HTAIS printre gravidele din lotul de studiu, majoritatea dintre acestea dezvoltând ulterior insuficiență fetoplacentară și retard fetal în subloturile I-A, I-B. Dacă ne referim la manifestarea disgravidiei timpurii în funcție de momentul îmbolnăvirii, am observat că cea mai înaltă incidență de dezvoltare a disgravidiei s-a atestat în sublotul I-A ($33,3 \pm 2,2\%$), iar a HTAIS – în sublotul I-C ($13,3 \pm 1,6\%$). Studiul interprins a do-

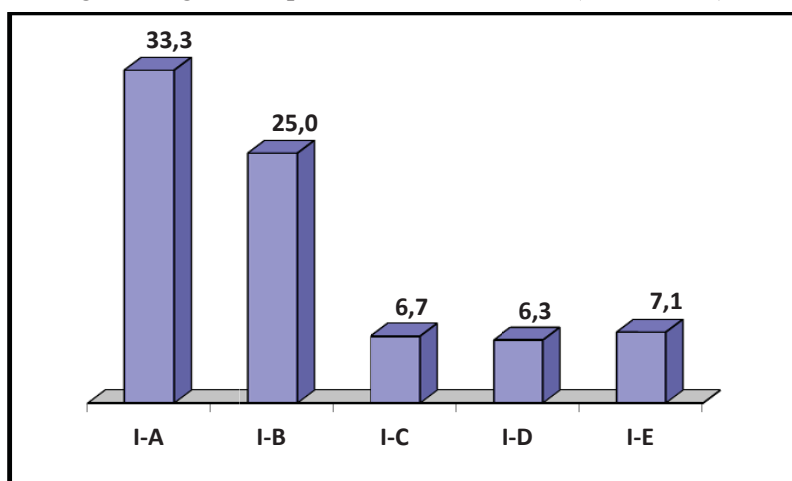


Figura 1. Incidența dermatozei gravidelor în funcție de durata de timp de la apariția bolii până la sarcină (%).

vedit o interdependență directă între RDIU al fătului și durata de timp de la îmbolnăvire până la sarcină.

Pe parcursul cercetării minuțioase am remarcat o acțiune nefavorabilă a hepatitei B asupra evoluției și finisării nașterii, care s-a complicat prin ruperea prematură și prenatală a membranelor, insuficiența forțelor de contracție, hipoxie acută intrauterină a fătului, hemoragii. Astfel de complicații au fost specifice atât gravidelor cu HCVB, cât și gestantelor purtătoare de AgHBs. Analiza datelor obținute a demonstrat că cea mai manifestă dintre complicațiile enumerate, cu majorarea incidenței în funcție de forma hepatitei B cronice, este ruperea prenatală a membranelor la termen, care s-a dezvoltat de 2,3 ori mai frecvent la purtătoarele de AgHBs și de 1,8 ori – la pacientele cu forma cronică a patologiei date, în comparație cu lotul de control (18,0 ±1,8% cazuri) ($p < 0,001$). Pe parcursul cercetării, am remarcat că nașterea la paciențele cu portaj de AgHBs și la cele cu HVBC a evaluat cu insuficiența primară și secundară a forțelor de contracție, cea mai mare pondere revenindu-le gestantelor purtătoare de AgHBs, ceea ce constituie 3,4 ±0,8% cazuri în insuficiența primară a forțelor de contracție, în comparație cu lotul de control (2,0 ±0,6%) ($p > 0,05$). Insuficiența secundară a forțelor de contracție, de asemenea, s-a înregistrat preponderent la gravidele din lotul I, subplotul II (3,4±0,8%), față de lotul de comparație (1,0±0,5% din cazuri) ($p < 0,001$ și $p < 0,05$, respectiv). Datele obținute ne demonstrează apariția hipoxiei acute intrauterine a fătului la pacientele purtătoare de AgHBs (2,2 ±0,7%), ceea ce nu a fost depistat în nici un caz în lotul-martor, fapt în legătură cu care a fost efectuată vacum-extracția. Defectul de țesut placentar a fost constatat la 3 (4,8 ±1,0%) gestante din lotul cu HVBC și la 19 (4,6 ±1,0%) gestante în lotul cu portajul AgHBs, în comparație cu lotul de control – 2,0 ±0,6% din cazuri ($p_1, p_2 < 0,05$). În baza studiului efectuat am remarcat că hemoragia postpartum, cauzată de defectul de țesut placentar, și hemoragia hipotonică au fost la 1,6 ±0,6% dintre pacientele din subplotul I și în 2,2 ±0,7% printre gravidele din subplotul II. În grupul de comparație astfel de complicație lipsea ($p_1, p_2 < 0,05$).

După cum am menționat anterior, un moment important este starea fătului la naștere și particularitățile de adaptare a acestuia în perioada neonatală. HCVB are o influență negativă asupra stării nou-născutului, ce se caracterizează prin incidența crescută a hipoxiei, prematurității, RDIU al fătului, morbidității crescute în perioada neonatală timpurie, iar gravitatea patologiei corelează direct cu gravitatea evoluției hepatitei la mamă. În baza datelor am determinat că au fost născuți 950 de copii vii, dintre care 476 – de mame care au contactat infecția cu VHB (două nașteri cu

duplex) și 474 copii – de mame din lotul de control.

Un element important al cercetării noastre, care are influență directă asupra indicilor perinatali, este masa corporală a nou-născuților la naștere. S-a stabilit că incidența nașterilor cu feți a cărora masă varia între 2001 și 2500 g în subplotul cu gestantele la care hepatita B cronică a fost stabilită până la sarcină a fost de 6,4 și, respectiv, de 3,6 ori în subplotul cu gravide purtătoare de AgHBs mai mare decât în lotul de comparație (1,0 ±0,5%). Incidența masei nou-născuților la naștere între 2501 și 2800 g în subplotul cu HVBC a fost de 3,46 și, respectiv, de 1,6 ori mai mare în portaj de AgHBs, în comparație cu lotul-martor (7,0 ±1,2%). Pe parcursul cercetării am constatat că masa noi-născuților între 2001-2500 și 2501-2800 g descrește proporțional în funcție de durata de timp de la depistarea AgHBs pregestațional. Și dimpotrivă, cu cât infectarea a avut loc mai devreme, cu atât incidența nașterii unui copil cu masa mai mare de 2801 a fost mai frecventă. Astfel, se impune ideea că, cu cât mai scurtă a fost perioada dintre infectare până la sarcină, cu atât suferința fetală este mai pronunțată și cu atât mai mare este riscul de instalare a RDIU, astfel majorându-se nivelul morbidității perinatale. În subplotul I RDIU a fost stabilit la 25,8 ±2,0% din cazuri în subplotul I, la 13,3 ±1,6% din cazuri în subplotul II, în comparație cu lotul-martor – 5,0 ±1,0% ($p_1, p_2 < 0,001$).

La pacientele din subplotul I și la cele din subplotul II se apreciază o sădere, la un număr vădit de gravide, a hemoglobinei și o creștere a leucocitelor, VSH-ului. De menționat faptul că trombocitopenie a fost stabilită la un număr considerabil de gravide care au realizat sarcina pe fundal de hepatită B cronică (37,5 ±2,2%), în lotul de control aceasta a constituit 0,0%. Datele investigațiilor biochimice ne vorbesc despre mărirea tuturor indicilor în grupul de bază și menținerea lor la nivel normal în lotul de control. În baza examenului USG-fic, au fost depistate 5 cazuri (23,8 ±2,0%) în subplotul I și, respectiv, 6 cazuri (13,0 ±1,5%) în subplotul II cu semne de anomalii de creștere intrauterină a fătului în baza scăderii dimensiunilor CC, CA și LF și DBP.

Rezultatele studiului prospectiv

Constatăm că incidența HVBC pe parcursul anilor 2008-2010 rămâne la un nivel stabil (în medie 2,4 ±0,6%), depistarea portajului de AgHBs și HVBC se denotă mai frecvent printre gestantele cu vârsta cuprinsă între 21 și 30 ani (62,5 ±5,7%) și cu preponderență la primipare (61,1 ±5,7%). Infectarea cu virus hepatic B a fost stabilită prin determinarea AgHBs în serul sangvin în toate subploturile de studiu. S-a determinat că în subplotul II hepatita B a fost depistată pentru prima dată în sarcină în 77,8 ±4,9% cazuri, în

sublotul III – în $69,2 \pm 5,4\%$ și în sublotul I – în $64,0 \pm 5,7\%$ cazuri. Lipsa simptomelor clinice s-a stabilit în $44,4 \pm 5,9\%$ cazuri la gestantele cu AgHBe pozitiv, în $76,9 \pm 5,0\%$ cazuri la gravide AgHBe negative și în $87,0 \pm 5,5\%$ cazuri la purtătoarele de AgHBs. În restul cazurilor simptomele clinice s-au manifestat prin frecvență variabilă și gravitate diversă a procesului patologic (figura 2).

Așadar, în sublotul gravidelor cu AgHBe pozitiv simptomele mai frecvent întâlnite au fost slăbiciunea generală și greața. Mai rar pacientele acuzau cefalee, icter cutanat, dureri abdominale, menționând și urina întunecată. La pacientele AgHBe negative simptomele clinice de bază erau similare cu cele din sublotul II, însă cu o incidență mai joasă. Manifestările hepatitei, prezentate de slăbiciune generală, dureri abdominale, cefalee, icter al pielii, au fost constatate mai rar. La gestantele purtătoare de AgHBs manifestările clinice, în majoritatea cazurilor, lipseau. Am observat o diferență veridică a simptomelor clinice din sublotul dat atât în comparație cu sublotul II, cât și cu sublotul III.

În baza cercetării efectuate se atestă o diferență manifestă între incidența disgravidiei timpurii și HTAIS printre gravidele din lotul de studiu, o mare parte dintre acestea dezvoltând ulterior insuficiență fetoplacentară și retard fetal în subloturile II ($33,3 \pm 5,4\%$) și III ($40,0 \pm 5,6\%$) ($p > 0,05$). Am constatat că sarcina la pacientele cu HVBC a evoluat cu iminență de avort spontan, cea mai mare rată revenind subloturilor II și III ($33,3 \pm 5,4\%$ și $38,4 \pm 5,6\%$ din cazuri respectiv), în comparație cu lotul-martor – $10,0 \pm 3,0\%$ în cazul iminenței de avort spontan timpuriu și $16,0 \pm 3,7\%$ din cazuri în cele tardive ($p < 0,001$). După 22 de săptămâni de gestație, sarcina în lotul de studiu s-a evidențiat complicată cu iminență de naștere prematură de 2,1 ori mai frecvent în sublotul I, de 3,1 ori în sublotul II și de 2,6 ori în sublotul III decât în lotul-martor ($18,0 \pm 3,8\%$) ($p < 0,001$, $p < 0,01$ și $p < 0,05$,

respectiv). Hepatoza colestatică a survenit la 11 ($15,3 \pm 4,0\%$) gravide din lotul I și la 3 ($3,0 \pm 1,7\%$) din lotul II ($p < 0,001$). Datele obținute în urma studiului demonstrează o incidență crescută a polihidroamniosului și oligoamniosului, care sunt frecvent asociate cu retardul fetal, cu preponderență în lotul I ($9,7 \pm 3,4\%$ și $8,3 \pm 3,2\%$ cazuri respectiv) față de lotul II (câte $2,0 \pm 4,4\%$) ($p < 0,05$). În urma cercetării efectuate, am constatat că oligoamniosul a fost apreciat în medie în $31,6 \pm 5,4\%$ din cazuri în RDIU, incidența cea mai crescută revenindu-i sublotului II ($50,0 \pm 5,7\%$ cazuri) ($p < 0,01$). Polihidroamniosul a fost stabilit în $15,8 \pm 4,2\%$ din cazuri în RDIU, în sublotul I – $10,0 \pm 3,4\%$ din cazuri, în sublotul II – $25,0 \pm 4,9\%$ din cazuri, în sublotul III – $20,0 \pm 4,6\%$ din cazuri, față de lotul de comparație – nici un caz (și $p_1 < 0,01$, $p_2, p_3 < 0,001$, respectiv).

Studiind evoluția și conduita nașterii la femeile cu diferite forme de HVBC, am constatat un număr crescut de nașteri premature, care mai frecvent au fost înregistrate în sublotul II al lotului de cercetare ($36,4 \pm 5,5\%$), și, respectiv, micșorarea numărului nașterilor la termen ($63,6 \pm 5,5\%$ cazuri). Ruperea prematură a membranelor la termen s-a dezvoltat de 7,4 ori mai frecvent la pacientele cu AgHBe negativ și de 4,0 ori – la gestantele purtătoare de AgHBs, în comparație cu lotul de control ($3,0 \pm 2,9\%$ cazuri) ($p_1, p_3 < 0,001$). Frecvența ruperii premature a membranelor amniotice pretermen o putem constata în $20,4 \pm 4,6\%$ din cazuri în sublotul II și în $22,2 \pm 4,8\%$ din cazuri în sublotul III al studiului prospectiv. În sublotul I nu s-a stabilit o diferență semnificativă ($11,0 \pm 3,6\%$) față de lotul de comparație ($14,0 \pm 3,5\%$).

În baza datelor obținute, se atestă apariția hipoxiei acute intrauterine a fătului la pacientele din lotul I, cea mai mare rată revenindu-i sublotului I ($11,9 \pm 3,7\%$), în lotul-martor astfel de complicație s-a întâlnit de 2,7 ori mai rar. În vederea diagnosticului stabilit, în $80,0$

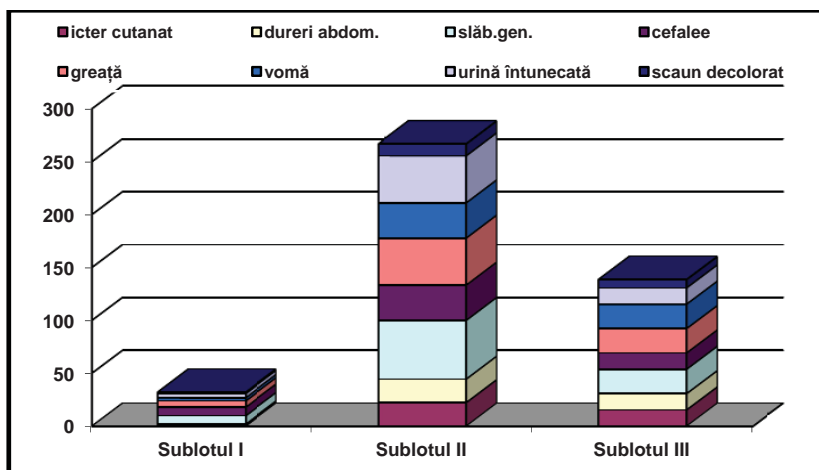


Figura 2. Structura și frecvența simptomelor clinice în diferite forme ale HVBC (%).

$\pm 4,6\%$ din cazuri ale lotului de studiu a fost aplicată vacum-extracția fătului, iar în $20,0 \pm 4,6\%$ din cazuri – finalizarea nașterii prin operație cezariană de urgență. Defectul de țesut placentar a fost constatat la 4 ($9,5 \pm 3,4\%$) gestante în subplotul I și în $9,1 \pm 3,3\%$ din cazuri în subplotul III, în comparație cu lotul de control – $2,2 \pm 1,5\%$ din cazuri. În subplotul cu parturientele cu AgHBe pozitiv astfel de complicație nu s-a înregistrat, dar ținem să relatăm despre un caz de placenta aderentă ($7,7 \pm 2,9\%$) în acest subgrup, cu pierdere de sânge în cantitate de 700,0 ml. Este necesar de a menționa faptul că în grupul cu portaj de AgHBs în $7,1 \pm 3,0\%$ din cazuri nașterile s-au complicat cu hemoragie hipotonică în volum până la 1000,0 ml.

În baza datelor studiate, am determinat că au fost născuți 179 de copii vii, dintre care 79 (44,1%) – de mame care au contactat infecția cu VHB (trei nașteri au fost semnalate cu duplex) și 100 (55,9%) de copii – de mame din lotul de control. Un factor special, care are influență directă asupra indicilor perinatali, este masa corporală a nou-născuților la naștere. Studiul a scos în evidență 3 ($25,0 \pm 4,9\%$) cazuri de nașteri cu feți a căror masă era sub 2000 g în subplotul II și 3 ($5,6 \pm 2,6\%$) cazuri în subplotul I, în lotul-martor copii născuți sub 2000 g nu au fost. S-a stabilit că incidența nașterilor cu copii a căror masă varia între 2001 și 2500 g în lotul cu HVBC a fost mai mare decât în lotul de comparație (0,0%). Astfel, s-a constatat incidența crescută de 8,3 ori la gestantele cu AgHBe pozitiv, de 20,0 ori – la gestantele cu AgHBe negativ și de 3,1 ori – la gravidele purtătoare neactive. Incidența masei nou-născuților la naștere între 2501 și 2800 g a fost de 2,5 ori mai mare în subplotul II, de 4,2 ori – în subplotul III și de 1,7 ori – în subplotul I, în comparație cu lotul-martor ($8,0 \pm 2,7\%$). Studiul nostru a arătat că masa mai mare de 2801 g a fost apreciată în 41,7

$\pm 5,5\%$ din cazuri la pacientele cu AgHBe pozitiv, coeficientul de corelație fiind egal cu $r_{xy} = +0,64$ (legătură puternică), în $46,7 \pm 5,6\%$ din cazuri – la parturientele cu AgHBe negativ, ceea ce denotă o legătură puternică ($r_{xy} = +0,72$), în $76,9 \pm 4,9\%$ din cazuri – la purtătoare de AgHBs și coeficientul de corelație este egal cu $+0,52$ (legătură medie). Pe parcursul cercetării am constatat că masa nou-născuților între 2001-2500 și 2501-2800 g descrește proporțional în funcție de forma hepatitei B: cu cât activitatea procesului este mai mare, cu atât incidența nașterilor cu feți mai mici de 2800 g a fost mai frecventă, suferința fetală este mai pronunțată și riscul de instalare a RDIU al fătului este majorat (figura 3).

E important să menționăm un moment pe care l-am apreciat în cercetarea efectuată, ce caracterizează statutul intrauterin al fătului – prezența modificării stării placentei și a CO. În contextul celor expuse, ținem să relatăm despre frecvența depistării patologiei placentei în raport cu stabilirea RDIU al fătului. În grupul cu paciente AgHBe negative, RDIU a fost asociat cu masa mică a placentei în $80,0 \pm 4,6\%$ cazuri, în grupul cu purtătoare de AgHBs – în $50,0 \pm 5,8\%$ cazuri ($p < 0,001$). Conform datelor studiului, la copii născuți de mame AgHBe negative, hipoxia la naștere a fost înregistrată în $9,1 \pm 3,3\%$, encefalopatia hipoxică-iscemică de divers grad, care relatează despre starea de hipoxie cronică intrauterină, s-a manifestat în $7,7 \pm 3,1\%$ din cazuri; la nou-născuți de la mame purtătoare de AgHBs hipoxia la naștere a fost înregistrată în $11,9 \pm 3,7\%$, encefalopatia hipoxică-iscemică de divers grad s-a manifestat în $5,8 \pm 2,7\%$ din cazuri ($p > 0,05$). O dinamică mai vădită are sindromul de infectare intrauterină, care s-a stabilit în subplotul II de 6,7 ori mai frecvent în raport cu lotul de comparație ($6,0 \pm 2,7\%$). În fiecare subplot al lotului I, piodermia

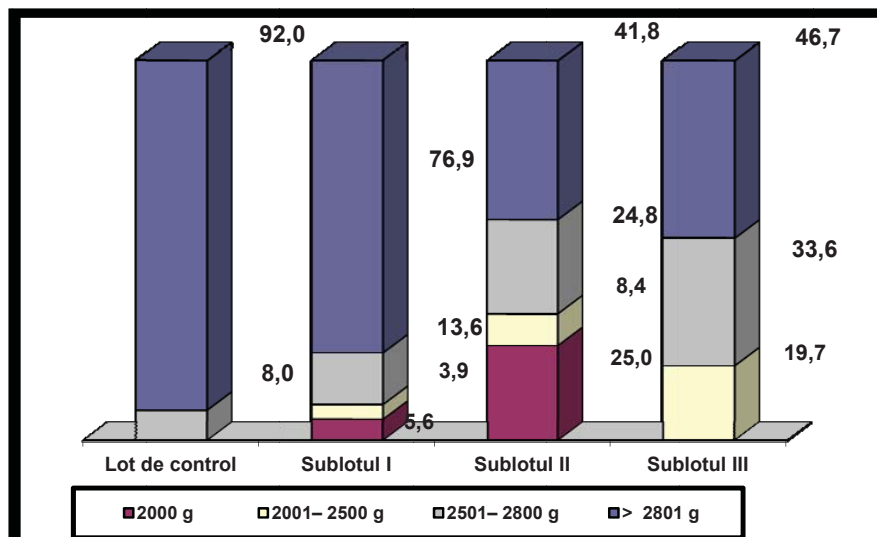


Figura 3. Estimarea masei corporale la naștere în funcție de forma HVBC (%).

nou-născuților a fost înregistrată în $1,9 \pm 1,6\%$, $10,0 \pm 3,5\%$ și în $7,7 \pm 3,1\%$ din cazuri respectiv, în raport cu lotul-martor ($4,0 \pm 2,0\%$) ($p > 0,05$). Printre alte maladii ale copiilor născuți din mame cu HVBC, frecvent întâlnite în cadrul cercetării, poate fi apreciat icterul neonatal prelungit. Colectarea sângelui la bilirubină din cordonul ombilical denotă o incidență sporită a hiperbilirubinemiei la copiii din grupul de studiu – $8,0 \pm 3,1\%$, în comparație cu lotul de control – $2,0 \pm 1,4\%$ ($p > 0,05$). La repetarea analizei după naștere, s-a demonstrat că hiperbilirubinemia a crescut la $20,0 \pm 4,6\%$ din cazuri în lotul I și la $2,0 \pm 1,4\%$ din cazuri în lotul II ($p < 0,001$). Dorim să relatăm despre acel fapt că în $33,3 \pm 5,4\%$ din cazuri copiii cu creșterea în dinamică a bilirubinei au fost transferați ulterior la etapa a doua de îngrijire. RDIU a fost stabilit în $25,3 \pm 5,0\%$ din cazuri la pacientele din lotul de studiu: în $40,0 \pm 5,7\%$ din cazuri în subplotul II ($20,0 \pm 4,6\%$ – HF gradul I, câte $10,0 \pm 3,5\%$ le revin gradelor II și III de RDIU a fătului), în $38,5 \pm 5,6\%$ din cazuri în subplotul III, în $19,2 \pm 4,5\%$ din cazuri în subplotul I (câte $1,9 \pm 1,6\%$ din cazuri revin gradului II și III de retard), în comparație cu lotul-martor – $6,0 \pm 2,4\%$ din cazuri ($p_1, p_2, p_3 < 0,001$).

Ținând cont de necesitatea ameliorării stării generale și a parametrilor funcționali, 3 copii sau $25,0 \pm 4,9\%$ din subplotul II și 5 ($9,6 \pm 3,4\%$) copii din subplotul I au fost transferați în secția de reanimare și terapie intensivă a nou-născutului; în lotul de control aceștia au fost în $2,0 \pm 1,4\%$ din cazuri ($p < 0,001$ și $p > 0,05$, respectiv). Transferul nou-născuților la etapa a doua de îngrijire a fost efectuat de 5,0 ori mai frecvent în subplotul II și de 3,9 ori – în subplotul III, de 1,5 ori în subplotul I, față de lotul femeilor sănătoase ($10,0 \pm 3,0\%$).

În urma acestei analize, putem observa că la pacientele din subplotul II se apreciază o scădere a nivelului de hemoglobină ($44,4 \pm 5,6\%$), față de lotul-martor ($14,0 \pm 3,9\%$). În comparație cu lotul de control ($4,0 \pm 2,0\%$) și subplotul cu portaj de AgHBs, frecvența leucocitozei în sânge este, de asemenea, mai mare la gestantele din subploturile II ($22,2 \pm 4,7\%$ din cazuri) și III ($15,4 \pm 4,1\%$ din cazuri). De menționat faptul că trombocitopenia a fost stabilită la un număr considerabil de gravide AgHBe pozitive și negative ($11,1 \pm 3,5\%$ și $15,4 \pm 4,1\%$ respectiv), în lotul de control și la pacientele cu portaj aceasta a constituit $0,0\%$. Indicele crescut de VSH la fel s-a evidențiat în subplotul cu gestante AgHBe pozitive ($33,3 \pm 5,3\%$) și AgHBe negative ($30,8 \pm 5,2\%$ din cazuri), în comparație cu subplotul I și lotul de control ($10,0 \pm 3,1\%$ și $2,0 \pm 1,4\%$ din cazuri, respectiv) ($p_2, p_3 < 0,001$ și $p_1 > 0,05$, respectiv). La toate gestantele cu AgHBe pozitiv au fost stabilite schimbări de grad diferit ale indicilor bio-

chimici. Valorile medii ale bilirubinei generale ($28,6 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$), ALAT ($2,4 \pm 1,3 \text{ E/l}$), ASAT ($1,4 \pm 0,1 \text{ E/l}$) au depășit norma de câteva ori. Valorile medii au fost crescute în ceea ce privește proba cu timol ($9,8 \pm 1,9 \text{ U}$) și fosfataza alcalină ($386,4 \pm 1,1 \text{ U/l}$). Analiza la fracțiile proteice, care a fost efectuată la 7 paciente, ceea ce constituie $63,6 \pm 5,4\%$ din cazuri, a arătat mărirea valorilor medii a β -globulinei (la $14,3 \pm 4,1\%$) și a γ -globulinei (la $22,8 \pm 4,9\%$). În subplotul cu pacientele AgHBe negative au avut loc următoarele schimbări: creșterea bilirubinei generale s-a apreciat în $7,7 \pm 3,1\%$ din cazuri, creșterea ALAT și ASAT – în $30,8 \pm 5,4\%$ din cazuri. Valorile medii ale probei cu timol, fosfatazei alcaline au constituit $9,0 \pm 1,7 \text{ U}$ și $361,2 \pm 1,9 \text{ U/l}$. Dintre fracțiile proteice putem evidenția incidența crescută a globulinei: β – valori medii $12,9 \pm 2,0\%$ și γ – $21,3 \pm 2,2\%$.

În cadrul examenului USG au fost depistate 4 cazuri ($40,0 \pm 5,7\%$) în subplotul II, 5 cazuri ($38,5 \pm 5,7\%$) în subplotul III și 10 cazuri ($19,2 \pm 4,64\%$) în subplotul I cu semne de deviere de creștere intrauterină a fătului în baza scăderii dimensiunilor CC, CA, LF și DBP, față de lotul-martor – $4,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Am constatat că oligoamnios-ul a fost stabilit în subploturile de studiu în $13,0 \pm 3,9\%$, $20,0 \pm 4,6\%$ și $6,7 \pm 2,9\%$ din cazuri respectiv, în lotul de comparație înregistrarea acestei patologii a avut loc în $2,0 \pm 1,4\%$ din cazuri.

O importanță majoră are transmiterea verticală a patologiei către făt. În vederea obiectivelor trasate în studiul prezent, a fost studiată incidența depistării AgHBs în sângele recoltat din vena ombilicală. În subplotul I au fost examinați 25 de copii ($48,1 \pm 5,2\%$ din cazuri), în subplotul II – 7 ($58,3 \pm 5,5\%$) nou-născuți și în subplotul III – 10 copii ($66,7 \pm 5,3\%$). S-a stabilit că în lotul de studiu, AgHBs a fost depistat în $35,7 \pm 5,4\%$ din cazuri. Astfel, în urma cercetării efectuate, putem remarca că la nou-născuții din mame AgHBe pozitive, AgHBs a fost depistat în $85,7 \pm 3,9\%$ din cazuri, la copiii născuți de mame cu AgHBe negativ, acesta a fost stabilit în $30,0 \pm 5,2\%$ din cazuri, iar în subplotul I AgHBs a fost determinat în $22,0 \pm 4,7\%$ din cazuri.

Rezultatele studiului morfologic

Examenul morfologic macroscopic și microscopic s-a bazat pe examinarea particularităților structurale ale suprafeței materne a placentei, cu aprecierea ulterioară integrală a rezultatelor obținute. Pentru aprecierea unor legități ale modificărilor structurale ale placentei la gravidele cu HVBC am analizat, în baza cercetării întreprinse, schimbările survenite asupra 24 de complexe placentare din lotul de studiu (discul corioamniot, membrane, cordon ombilical) de la femeile cu HVBC (portaj de AgHBs – 10; AgHBe pozitive – 6 placentate; AgHBe negative – 8 placentate).

Pentru analiza statistică comparativă a gradului de activitate a proceselor patologice, în funcție de componentul structural, s-a elaborat o scară de apreciere a modificărilor, în care: 0 – fără modificări; 1 – gradul I (activitate slabă); 2 – gradul II (activitate moderată); 3 – gradul III (activitate pronunțată).

În rezultatul studiului macroscopic a complexelor placentare în subplotul I cu portaj de AgHBs, ce au inclus 10 placentă, din care 2 fiind din naștere cu duplex, a fost apreciată o deviere nesemnificativă de la aspectul normal al complexului placentar, cu excepția unei colorații a corioamniionului placentar și membranice în baza unei staze vasculare, luând aspectul de la violaceu sau sidefiu-roz la pal-rozaceu. În cadrul examinărilor macroscopice ale complexelor placentare incluse în subplotul II de studiu de la lăuze cu AgHBe pozitiv, comparativ cu cele din I subplot n-au manifestat devieri malformative de cordon sau de vascularizare cu mici excepții cele neesențiale de formă sau vascularizare ale corioamniionului placentar și ombilical. S-a constatat și prezența microcalcificatelor realizate dispers sau zonal.

În lotul cu portaj de AgHBs (I) masa placentelor a constituit $382,5 \pm 28,0$, în lotul cu AgHBe (II) pozitiv $464,3 \pm 27,4$ și în lotul cu AgHBe negativ (III) $468,3 \pm 20,4$. Analiza comparativă a masei placentare în funcție de loturi, efectuată în baza datelor detectate, a stabilit deosebire statistică între subplotul I și subploturile II, III ($p < 0,05$). De menționat că placentele cu portaj de AgHBs au prezentat unele modificări malformative ale complexelor placentare, ca cele de inserție a cordonului ombilical și prezența placentelor cu greutatea redusă (310 și 320 g), inclusiv cele din sarcină cu duplex.

Explorările histopatologice au pus în evidență o gamă largă de modificări din partea componentelor structural-funcționale ale placentelor și anexelor, cu implicația acestora în divers raport. Elementele structurale placentare în subploturile de studiu au fost implicate în modificări lezionale în mod similar, astfel în subplotul cu portaj AgHBs $3,8 \pm 1,4\%$; AgHBe pozitiv $2,3 \pm 0,75\%$ și AgHBe negativ $1,5 \pm 0,87\%$ ($p > 0,05$). De asemenea printre cele mai frecvente modificări constatate au fost pseudoinfarctele, modificări involutiv-distrofice nesemnificative și calcinoza micro-macrofocală zonală sau dispersă. Un moment testat în studiile histologice, de asemenea destul de frecvent, a fost prezența procesului inflamator cu implicații ale membranei deciduale bazale și celei parietale, vilozităților de ancoră, în unele cazuri cu predilecție în cele incluse în subplotul II (AgHBe pozitiv) cu afectarea și a rețelei vasculare a corionului vilar. În paralel cu modificările inflamatorii celulare și interstițial proliferative de tromboză s-au depistat și unele dereglări

ale circulației în spațiile interviloase prin stază sangvină, agregării eritrocitare și în replețiunea sangvină a vilozităților și a rețelei vasculare în membrana bazală deciduală și a membranelor placentare. Dereglări circulatorii mult mai accentuate au fost testate în paralel cu gradul de manifestare a proceselor inflamatorii. În 4 cazuri s-au constatat agregării eritrocitare, trombi eritrocitari și fibrino-eritrocitari. De asemenea, s-au constatat în paralel și unele modificări compensatoare concomitente cu proliferarea în muguri și prezența unei angiomatoze a vilozităților terminale. Comparativ cu modificările inflamatoare celulare și proliferativ-sclerozive constatate în I subplot (portaj de AgHBs), în complexele placentare din subplotul II (AgHBe pozitiv) modificările inflamatoare erau mult mai manifestate cu un grad de activitate corespunzător. Epiteliul endotelial uneori manifesta un polimorfism pe baza nucleelor mult mai tumefiate și hiperchrome în paralel cu procesul infiltrativ-inflamator mai pronunțat. În 4 cazuri, în zonele bazale ale placentei, de rând cu procesele infalamtoare din membrana deciduală și a exsudatului fibrinos-celular din spațiile interviloare, s-a constatat un polimorfism al epitelului sincițial al vilozităților, fiind prezent prin simplaste celulare mult mai manifestate, luând aspectul unor pseudocelele gigantocelular polinuclear. În grupurile de vilozități coriale adiacente s-a constatat prezența unei staze marcante, migrarea rețelei capilare spre periferie, cu proliferarea în muguri a sincitiului. Din partea corionului vilar s-au constatat și leziuni mult mai evidente ale rețelei vasculare, inclusiv a celor tronchulare în aspect lezional exulcerativ prin necroză fibrinoidă și infiltrații granulocitare (*figura 5*), în unele zone s-a depistat un polimorfism endotelial cu aglomerări de elemente mononucleare și eritrocitare (*figura 4*). În 2 cazuri zonal s-a depistat prezența unei angiopatii hipertrofico-stenozante concomitentă cu o angiomatoză, stază accentuată cu început de agregării eritrocitare. În acest subplot modificările inflamatoare comparativ cu I subplot, de asemenea, erau mai accentuate de un caracter limfocitar și la nivelul membranei deciduale parietale.

Menționăm că în subplotul II, în paralel cu modificările inflamatorii în cazurile cu zone retractile sau infarctele s-au detectat grupuri de vilozități afuncționale avascularizate cu divers grad de sclerozare a stromei, uneori cu prezența unor proliferări sincitiale a învelișului celular. Dereglări circulatorii s-au evidențiat și din partea membranelor amniotice, printre care în 2 cazuri s-a determinat prezența trombilor de fibrină și hialină în rețeaua vasculară din zona deciduală. În subplotul III (AgHBe negativ), comparativ cu subploturile I și II, modificările manifestau o diminuare a proceselor inflamatoare, acestea fiind frecvente doar

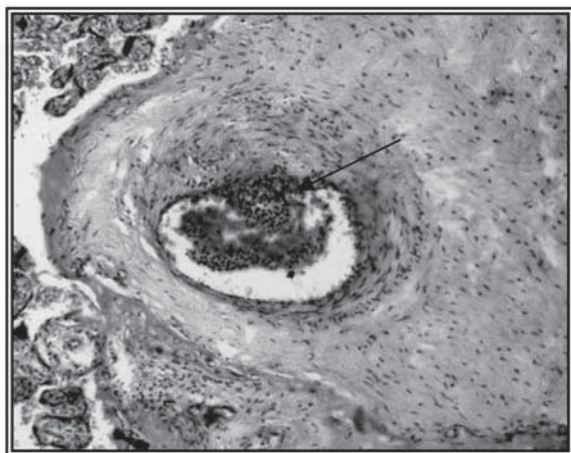


Figura 4. Endovascularită proliferativă cu modificări endoteliale cu formarea unui tromb parietal. Histopreparat. Colorație hematoxilin-eozină. $\times 10$.

la nivelul membranei deciduale bazale și parietale și mai puțin în corionul vilar sau în cordonul ombilical. Din partea unor vilozități comparativ cu subloturile precedente s-au constatat unele modificări lezionale de tip erozivale suprafeților vilozitare, microcalcificate, inclusiv pulverulente în aria stromului dintre învelișul epitelial și replețiunea vasculară. În 2 cazuri în unele teste s-a constatat prezența unei ramificații abundente haotice a vilozităților coriale, manifestând o corioangiomasoză cu reducerea spațiilor interviloase. În unele zone s-au constatat prezența unei vasculite stenozante hipertrofice, în unele vase cu prezența unor microtrombi parietali, de asemenea unele vilozități cu prezența trombilor hialinizanți cu obliterarea completă a vaselor concomitent cu persistarea unei rețele colaterale în aria vilozităților.

După cum observăm din analiza statistică a datelor comparative, repartitia proceselor lezionale inflamatorii și dereglărilor circulatoare în funcție de gradul de activitate o deosebire statistică ($p < 0,05$) se observă în sublotul cu AgHBe negativ, $0,8 \pm 0,3\%$ și $1,0 \pm 0,3\%$, respectiv. Procesele inflamatorii de diferite grade de intensitate în subloturile cu portaj de AgHBs și AgHBe pozitiv au constituit $2,0 \pm 0,4\%$ și $2,1 \pm 0,6\%$, iar dereglările circulatoare de divers grad de intensitate au constituit $1,7 \pm 0,3\%$ (1) și $2,3 \pm 0,3\%$ (2), respectiv, ele având un grad înalt de similitudine ($p > 0,05$). Deci, în sarcinile evolute cu HVBC, în componentele structural funcționale ale complexului placentar din subloturile cu portaj de AgHBs și cu AgHBe pozitiv se declanșează procese inflamatoare și dereglări circulatoare cu un grad mult mai avansat de intensitate, deosebindu-se statistic ($p < 0,05$) de sublotul cu AgHBe negativ. Analizele comparative ale proceselor lezionale inflamatoare evolute în componentele structurale în fiecare sublot aparte, în funcție de gradul de activitate a acestora, a stabilit

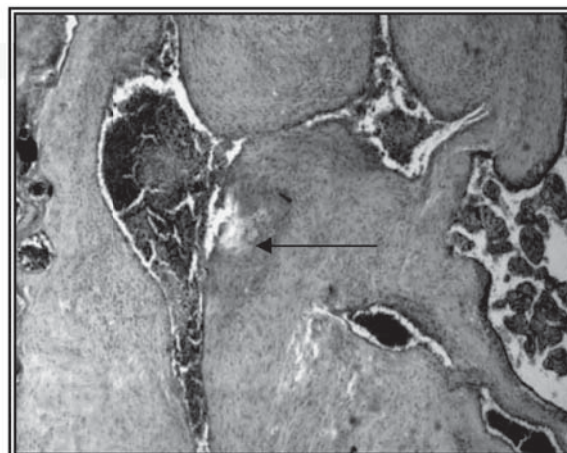


Figura 5. Endovascularită alternativ-necrotică focală a vaselor vilozităților tronculare Histopreparat. Colorația hematoxilin-eozină. $\times 100$.

ponderea majoră lezională cu o activitate semnificativă a componentelor de bază a complexului placentar. Estimarea statistică efectuată în I sublot (portaj de AgHBs) arată că predomină procesele inflamatoare cu grad semnificativ de activitate – în decidia bazală (1) a constituit $1,5 \pm 0,2\%$; vilozitățile coriale (2) $0,3 \pm 0,2\%$; în cea deciduală parietală (3) $1,3 \pm 0,2\%$ și în cordonul ombilical (4) 0.

Astfel, analiza comparativă a activității procesului inflamator în componentele structural-funcționale placentare în sublotul cu portaj de AgHBs a stabilit deosebire statistică ($p < 0,05$) între leziunile inflamatoare în membrana deciduală bazală (1) și cea deciduală parietală (3) comparativ cu leziunile din vilozitățile coriale (2) și cordonul ombilical (4). Estimarea comparativă a activității proceselor lezionale inflamatoare în sublotul II, repartitia procesului inflamator constituie în decidia bazală (1) $2,3 \pm 0,3\%$; vilozitățile coriale (2) – $1,5 \pm 0,5\%$, în decidia parietală (3) – $2,0 \pm 0,2\%$, iar în corodnul ombilical (4) procese inflamatoare nu s-au atestat.

Deci, în sublotul II, activitatea procesului inflamator a evoluat cu preponderență în decidia bazală și decidia parietală, cu o deosebire statistică comparativ cu alte elemente structural-funcționale ale placentei la nivel de 5% ($p < 0,05$). Comparativ cu sublotul I, este de menționat că activitatea proceselor inflamatoare pune în evidență o predominare majoră a leziunilor cu implicații și a corionului vilozitar, constituind $1,5 \pm 0,5\%$ în sublotul cu AgHBe pozitiv față de $0,3 \pm 0,2\%$ în I sublot. Referitor la rezultatele obținute în analiza statistică a leziunilor inflamatoare efectuată în sublotul III cu AgHBe negativ, repartitia activității procesului inflamator s-a stabilit, de asemenea, în membrana deciduală bazală (1) și decidia parietală (3) ce a alcătuit $1,0 \pm 0,1\%$, iar în vilozitățile coriale (2) și în cordonul ombilical (4) procese infla-

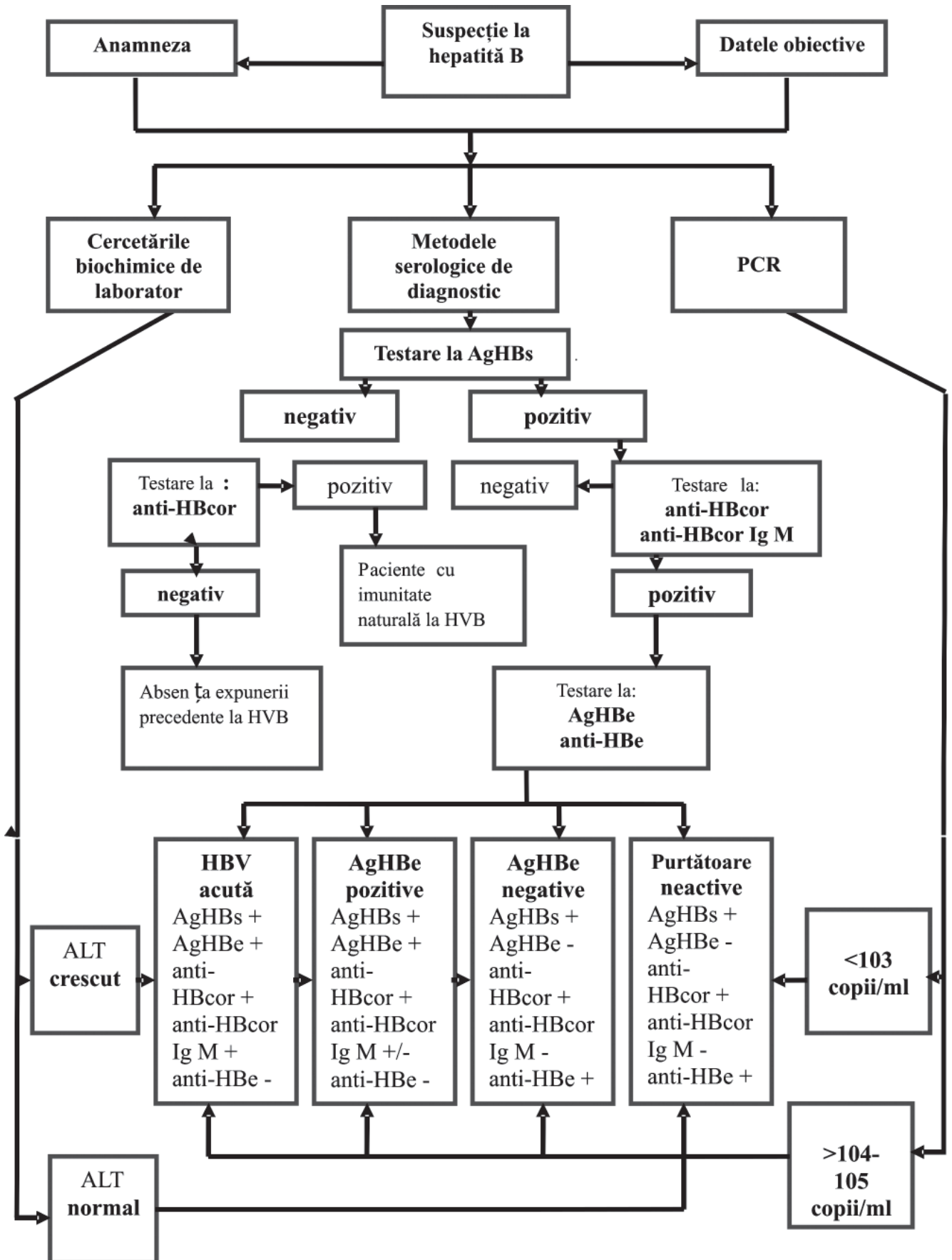


Figura 6. Algoritm de diagnostic al hepatitei virale B în sarcină.

matorii nu s-au atestat. Deci, în subplotul III procesul inflamator a evoluat cu predilecție în decizia bazală și decizia parietală, cu o deosebire statistică comparativ cu alte elemente structural-funcționale ale placentei la nivel de 5% ($p < 0,05$), având însă un grad mult mai redus de activitate.

În acest context, efectuarea studiului clinic prospectiv în care am demonstrat complicațiile susnumite, ne-a permis să elaborăm algoritmul de diagnostic al hepatitei B (fig.6.). Noi considerăm că utilizarea acestui algoritm în practica obstetricală ar facilita tactica de conduită a medicilor obstetricieni în cazul sarcinii pe fundal de HVBC.

Așadar, rezultatele obținute în cadrul studiului dat ne-au permis îndeplinirea atât a scopului și a obiectivelor trasate, cât și elaborarea unui algoritm de diagnostic în sarcinile pe fundal de HVBC în baza asocierii succesive a metodelor contemporane de diagnostic: analiza biochimică, metoda imunoenzimatică și metoda reacției de polimerază în lanț (ELISA), examenul USG cu velocimetria Doppler.

Concluzii

1. Datele studiului denotă o incidență stabilă și fără tendință de descreștere ($2,4\% \pm 0,6\%$ din cazuri) a numărului de gravide cu HVBC pe perioada 2004-2010, cu vârsta cuprinsă între 21 și 30 de ani. Sporirea numărului de persoane tinere și de vârstă reproductivă infectate cu VHB pe parcursul ultimilor ani indică o situație epidemiologică nefavorabilă.

2. Tabloul clinic al HVBC s-a caracterizat prin prezența preponderentă a sindroamelor dispeptic și colestatic. Activitatea procesului în ficat a fost confirmată biochimic prin creșterea moderată a valorilor bilirubinei, ALT și AST, fosfatazei alcaline și probei cu timol.

3. Sarcina și nașterea la gravidele cu HVBC au evoluat cu asocierea complicațiilor ca: iminența de naștere prematură, gestoza timpurie, IFP, nașteri premature; ruperea prenatală a membranelor, hipoxia acută intrauterină a fătului, hemoragia postpartum, fiind semnificativ mai frecvente decât în lotul cu gravide sănătoase.

4. HVBC are o influență negativă asupra nou-născutului, ce se caracterizează prin incidența crescută a hipoxiei, prematurității, HF, EPHI, infecției intrauterine, hiperbilirubinemiei, sindromului de infectare intrauterină, incidența cea mai crescută revenindu-le copiilor născuți din mame cu HVBC AgHBe pozitive. S-a stabilit că cu cât mai agravat este procesul patologic în ficat și cu cât mai scurtă a fost perioada de la constatarea infecției VHB până la sarcină, cu atât suferința fetală este mai pronunțată și cu atât este mai mare riscul de instalare a RDIU a fătului ($25,3 \pm 5,0\%$ din cazuri în lotul de cercetare).

5. Studiul complex morfopatologic a stabilit frecvența majoră a leziunilor de origine inflamatoare și discirculatorie de divers grad de activitate, în special la pacientele cu AgHBe pozitiv și la cele cu portaj cronic de AgHBs, care declanșează tromboogeneza și pot induce evoluția unui sindrom tromboembolic în rețeaua vasculară feto-placentară, persistent la nou-născut și cu consecințe nefavorabile pentru el.

6. La pacientele cu HVBC se înregistrează un grad înalt de transmitere verticală a VHB: AgHBs a fost depistat în $85,7 \pm 3,9\%$ din cazuri la copiii născuți de mame cu HVBC AgHBe pozitive, în $30,0 \pm 5,2\%$ din cazuri la copiii născuți de mame cu AgHBe negativ și în $22,0 \pm 4,7\%$ din cazuri la copiii născuți de mame cu portaj de AgHBs.

Bibliografie

1. Castraveț Irina, *Evaluarea influenței portajului cronic de AgHBs asupra sarcinii, nașterii și indicilor perinatali*. Culegeri de articole și teze ale Congresului XI Național cu participare internațională de Obstetrică și Ginecologie. România, București, 2010, p. 182-189.
2. Cârștina D., Ciucă A. L., *Infecția cu virusurile hepatice. Infecția persistentă (cronică) cu virusul hepatic B (VHB)*. Date generale și cercetări personale. Cluj-Napoca, 2002, p. 144-175.
3. Cupșa A., *Boli infecțioase transmisibile*, 2007, p. 1066-1094.
4. Dumbravă V-T., *Hepatologie bazată pe dovezi*. Ghid practic național. *Hepatita cronică B*. Chișinău, 2005, 303 p.
5. Iliadi C., *Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) a fătului*. Materialele Conferinței a X-a Științifice Bioetica, Filosofia, Economia și Medicina în strategia de asigurare a securității umane. 2005, p. 276-282.
6. Paladi Gh. și al., *Sarcina și bolile asociate*. Chișinău, 2003, 109 p.
7. Pântea V., *Hepatitele virale acute și cronice. Actualități*. Chișinău, 2009, p. 36-62, p. 128-140.
8. *Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011*, Hotărârea GRM nr. 1143 din 19.10.2007, publicat în Monitorul Oficial al RM, 9.11.2007, nr. 175-177, art nr: 1217.
9. Закиров И.З., Закирова Ф.И., Червакова Т.В., *Состояние фето-плацентарной системы при вирусном гепатите у беременных*. Всесоюзная конференция по клинич., биохим., морфол. и иммун. инфекц. болезням. Рига. 1983, с. 357-358.
10. Климов В.А., *Инфекционные болезни и беременность*. Москва, 2009, с. 25.
11. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В., Музыкантова В.С., *Плацентарная недостаточность при вирусных инфекциях*. Учебное пособие. Москва, 2005, 50 с.
12. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., *Плацентарная недостаточность и инфекция*. Руководство для врачей. Москва, 2004 – 494 с.
13. Радзинский В.Е., Оразмурадова А.А., *Ранние сроки беременности*. Москва: МИА, 2005.

14. Тютюник В.Л., *Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза*. Рус. мед. журн., 2006; 14 (18): 1307-1310.

15. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., *Перинатальные инфекции: Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений*. Практическое руководство. СПб., 2002. 352 с.

16. Шехтман М., *Острые вирусные гепатиты перинатальные исходы*. Акушерство и гинекология, 2000; 2: 3-7.

17. Battistelli M., Burattini S., Pomini F. et al., *Ultrastructural study on human placenta from intrauterine growth retardation cases*. Microsc. Res. Tech., 2004; 65:150-158.

18. Bernstein I., Gabbe S.G., *Intrauterine growth restriction*. J.R.Nieby I., Simpson J.L., Annas G.J. et al., eds. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 3d ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 863-866.

19. Burroughs A.K., *Liver disease and pregnancy*. Oxford Med. Publ., 1991, p.1321-1336

20. Mast E.E., Margolis H.S., Fiore A.E., Brink E.W., Goldstein S.T., Wang S.A., et al., *A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents*. MMWR Recomm Rep., 2005; 54: 1-31.

21. *Viral Hepatitis Prevention Board, Viral Hepatitis*, December 2006, vol. 1, nr. 1, Antwerpen, Belgium, p.1-4.

Rezumat

Ultimele decenii se caracterizează prin creşterea numărului persoanelor infectate şi a celor care suferă de boli cronice ale ficatului (BCF), îndeosebi printre persoanele tinere şi de vîrstă reproductivă. Aşadar, creşte şi numărul gravidelor care suferă de BCF, fapt ce are o importanţă medico-socială semnificativă, ţinând cont de gravitatea maladiei, procentul de cronicizare, invalidizare şi de dezvoltare primară a cancerului hepatic. Articolul dat reflectă particularităţile evoluţiei sarcinii şi naşterii la pacientele cu hepatita virală B cronică spitalizate în IMSP SCM nr. 1, mun. Chişinău, în perioada 2004-2010.

Summary

The last decades are characterized by an increased morbidity rate from the hepatic disease, the patients including both newly infected and those having a chronic disease, this frequently developing in young people and those of the reproductive age. Thus, the number of the pregnant women with chronic hepatic disease (CHD) is increasing, which has an important medico-social significance, taking into consideration the severity of the disease, the percentage of chronic cases, the disability rate and the development of primary hepatic cancer. The article shows the peculiarities of pregnancy and delivery evolution in patients with chronic viral B hepatitis, data referring to city hospital Nr. 1 in Chisinau, Moldova (years 2004-2010).

Резюме

В последние годы отмечается увеличение числа инфицированных больных и тех, кто страдает хроническими заболеваниями печени (ХЗП), особенно среди молодых и лиц репродуктивного возраста. Соответственно, растёт количества беременных, страдающих хроническими заболеваниями печени, что имеет огромное медико-социальное значение, за счёт тяжести патологии, процента хронизации, инвалидизации и развития первичного рака печени. Данная статья отражает особенности течения беременности и родов у пациенток с хроническим вирусным гепатитом В, госпитализированных в МКБ N 1, гор. Кишинёва, в период 2004-2010 г.

ROLUL PROGESTERONULUI ÎN TERAPIA PREMATURITĂŢII

Gheorghe Paladi, acad., prof. univ.,
Veaceslav Moşin, dr. hab. în medicină, prof.
univ., **Ludmila Tăutu**, doctorandă,
Aliona Bogdan, medic-rezident,
USMF „Nicolae Testemiţanu”

Incidenţa prematurităţii, atât pe plan mondial, cât şi în ţările dezvoltate, nu numai că nu a putut fi redusă, ci chiar s-a mărit din cauza implementării pe larg a metodelor de reproducere asistată, a creşterii incidenţei sarcinilor multiple, amânării naşterii primului copil după vârsta de 30 ani. Numai în SUA, din 1990 şi până în 2010 ponderea copiilor ce s-au născut prematur a crescut cu mai mult de 20%, iar din 1986 – cu 36% [1].

Deşi supravieţuirea nou-născuţilor prematuri a fost îmbunătăţită în ultimii 20-30 de ani, aceştia furnizează între 70% şi 85% din pierderile perinatale şi aproximativ 50% din morbiditatea neurologică pe termen lung [2]. Costurile estimate atât ale îngrijirii neonatale, cât şi ale morbidităţii pe termen lung, determinate de prematuritate în SUA în 2005, au depăşit 26,2 milioane de dolari [1]. Sarcina multiplă e una dintre principalele cauze obstetricale de tributare a prematurităţii, practic fiecare a doua sarcină finisându-se până la 37 de săptămâni de gestaţie, spre deosebire de sarcinile monofetale în care ponderea prematurităţii e de 5-15%.

Multiplele cercetări nu au reuşit până la urmă să elucideze mecanismele complexe ce alcătuiesc lanţul patogenic al prematurităţii în ceea ce priveşte, în special, sarcina multiplă. Această incompletă cunoaştere a etiopatogeniei duce inevitabil la imposibilitatea elaborării şi implementării unei prevenţii reale a naşterii

premature, precum și la o ineficiență relativă a metodelor terapeutice actuale. Prin urmare, marea majoritate a măsurilor terapeutice ce vizează prelungirea gestației nu pot fi considerate net eficiente, iar cele de îmbunătățire a prognosticului fetal nu rezolvă nici pe departe toate problemele prematurului.

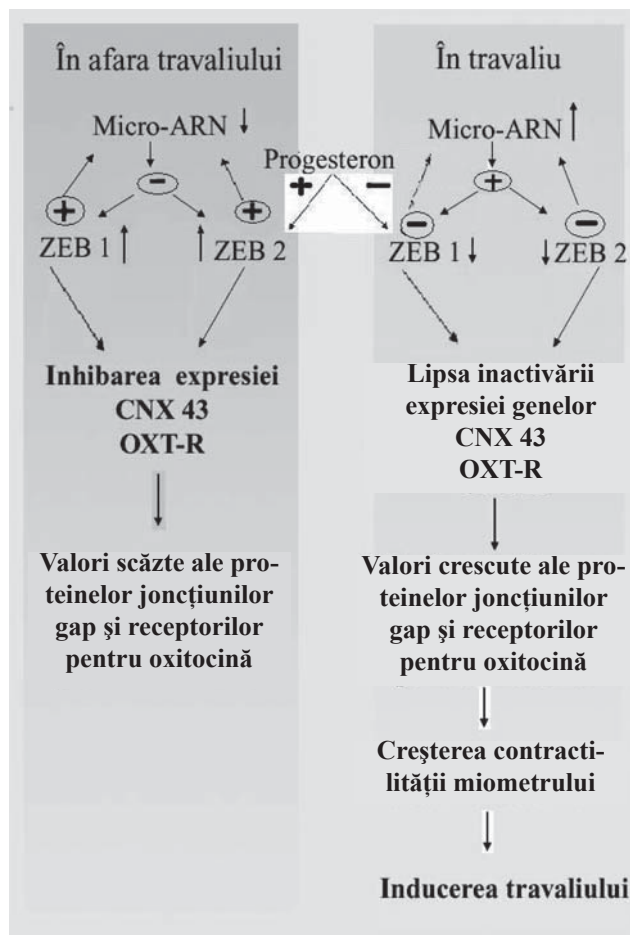
Începând cu studiile lui da Fonseca (2003), Meis (2004) și colab., tot mai mult în tratamentul prematurității se acordă atenție utilizării progesteronului. Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor a recunoscut rolul progesteronului în prevenirea nașterilor premature la paciențele aflate în grupa de risc [8,11,12].

Progesteronul relaxează mușchiul uterin prin inhibarea expresiei:

- genelor ce codifică informația referitoare la sinteza receptorilor pentru oxitocină (OXTR) și, prin urmare, în acest mod influențând reactivitatea mușchiului uterin la hormon;
- genelor responsabile de sinteza proteinelor joncțiunilor gap (CNX 43) cu rol în sincronizarea impulsului contractil [4,6,7].

Mecanismul prin care progesteronul influențează expresia acestor gene a putut fi cât de cât descris doar după descoperirea micro-ARN 200 (1994) și în urma descrierii de către Renthal și colab. (2010) a celor doi factori inhibitori ai micro-ARN – ZEB1/ZEB2 –, prin intermediul cărora valorile progesteronului ar influența transmiterea informației genetice (vezi figura).

Micro-ARN face parte din categoria acizilor ribonucleici scurți (22 nucleotide), fiind dotată cu activitate enzimatică. Este un blocant al transmiterii informației genetice implicate în stoparea procesului de translație și a celui de degradare a ARN. De asemenea, se presupune că ar influența și procesul de formare a ARNm matur. ARN precursor conține secvențe complementare cu întreaga regiune transcrisă din genă (zona centrală sau *cadru de lectură*), ce conține exoni (regiuni *exprimate*, codante) și introni (regiuni *intercalare*, necodante). După sinteză, transcriptul ARN primar suferă o procesare complexă ce constă în *decuparea* precisă și eliminarea ARN intronic, urmată de *reunirea/legarea* “cap la cap” a ARN exonic, care va forma **ARNm matur**, alcătuit dintr-o serie continuă și contiguă de exoni. *Excizia și reunirea* sunt operații foarte delicate, care trebuie să fie deosebit de *precise*: o eroare de decupare cu un singur nucleotid modifică “cadru de lectură” și, după translație, va produce o proteină anormală. Mecanismul de decupare e mediat de un complex ARN scurt, inclusiv micro-ARN. Genomul uman codifică până la 1000 de micro-ARN ce au capacitatea de a bloca transmiterea informației genetice pentru aproximativ 60% din gene [4,6,7].



Mecanismul prin care progesteronul este implicat în declanșarea travaliului.

Sursa: „The New England Journal of Medicine”, 364; 10, march 10, 2011.

În același timp, un rol important în declanșarea travaliului – atât prematur, cât și la termen – îl are și colul uterin. Maturarea colului uterin e un proces biochimic activ, ce poate fi declanșat în absența contractiilor uterine și e asociat cu reorganizarea esențială a matricei extracelulare, în special a colagenului. Nu numai concentrația colagenului scade cu 30-70%, dar se modifică și raportul dintre diferite tipuri de fibre de colagen, predominând cele hidrosolubile. Maturarea colului uterin e un proces inflamator-like, fiind semnalate infiltrarea cu leucocite și creșterea citokinelor (IL 1,8) [8]. Progesteronul joacă un rol important și în acest proces prin acțiuni inhibitoare asupra fosfolipazei A2 – enzimă responsabilă de producția acidului arahidonic, precursorul principal al sintezei prostaglandinelor.

Cu toate că sunt semnalate unele succese privind înțelegerea determinismului travaliului, totalitatea aspectelor biomecanismului inițierii nașterii rămâne încă puțin elucidate. Primele cercetări referitoare la utilizarea progesteronului în prevenirea nașterilor premature au apărut încă la mijlocul secolului XX.

Datorită actualităţii problemei, multiplelor aspecte neelucidate şi posibilităţilor oferite în cercetare de progresul tehnico-ştiinţific, în ultimii ani au apărut multiple studii ce au abordat acest subiect. Cu toate acestea, nu este încă clar care preparat gestagen e cel optim, în ce doze şi prin care mod de administrare, care sunt cu siguranţă grupele de pacienţi la care administrarea de progesteron ar fi eficientă.

În ce priveşte preparatele gestagene utilizate în tratamentul pacienţilor cu risc de naştere prematură, acestea sunt: derivate de estran (didrogesteronă – diufaston) sau pregnan (17 alpha hidroxiprogesteron caproat) şi gestagene naturale microdozate (utrogestan, endometrina, crainone). Conform studiilor efectuate de O'Brien J.M. şi colab. (2007), ulterior de Fonseca E.B. şi colab. (2008), administrarea locală a progesteronului sub formă de capsule sau gel ar fi mai eficientă, ceea ce se explică prin evitarea pasajului hepatic, soldată cu o biodisponibilitate mai mare. În acelaşi timp, administrarea vaginală permite excluderea efectelor secundare sistemice ca fatigabilitatea, cefaleea, tulburări gastrointestinale [21]. Unul dintre cele mai utilizate gestagene de sinteză este 17 alpha-hidroxiprogesteronul, unicul mod de administrare a acestuia e cel intramuscular, în una sau două prize pe săptămână. Efecte adverse sunt semnalate la majoritatea pacienţilor (50%), dar sunt de obicei reduse şi locale. Călea parenterală e avantajoasă prin faptul că permite administrarea unei doze sigure, într-un interval exact de timp. Un important aspect ce ţine de preparatele gestagene de sinteză sunt posibilele efecte adverse asupra produsului de concepere, atât pe termen scurt cât, şi la distanţă. Studiile efectuate de Meis şi colab. (1994, 2009), nu au evidenţiat efecte negative asupra fătului, semnalate la distanţă în urma utilizării a 17 alpha-hidroxiprogesteronului.

Sunt controversate şi datele ce ţin de valoarea clinică a concentraţiei progesteronului dozat în sângele

periferic. Progesteronul seric cel mai frecvent e dozat utilizând metoda imunoflorescentă şi cea imunoenzimatică ELISA. Valorile serice ale acestui hormon în raport cu termenul de gestaţie sunt prezentate în *tabelul* ce urmează.

Cercetările privind utilizarea progesteronului au vizat în special trei mari grupe de pacienţi cu risc înalt: pacienţi cu antecedente de naşteri premature, cu col uterin scurtat confirmat ultrasonografic şi cele cu sarcini multiple [8,11,12,218,19,21]. La moment dispunem de rezultatele mai multor studii randomizate ce ţin de pacienţii cu naşteri premature în antecedente. Două dintre ele au stabilit o reducere a incidenţei naşterilor premature la acest contingent cu până la 30-50%. În cazul primului studiu, Meis şi colab. (2004) au utilizat 17 alfa-hidroxiprogesteron (250 mg), iar în cel de al doilea studiu, efectuat de Forseca şi colab., pacienţilor le-a fost administrat progesteron micronizat (100 mg). O scădere a incidenţei naşterilor premature la acest contingent de pacienţi cu 33% până la 35 săptămâni şi cu 42% până la 32 săptămâni, precum şi o masă la naştere mai mare cu aproximativ 475 gr au fost remarcate şi în studiul efectuat de Mackenzie [21]. Nu s-a demonstrat nici un beneficiu de la administrarea unor doze mari de progesteron.

Un alt grup de pacienţi, pentru care a fost cercetată utilizarea profilactică a progesteronului, sunt cele la care ultrasonografic a fost confirmată scurtarea colului uterin. În urma studiilor efectuate se pot face următoarele concluzii:

- Reducerea ratei naşterilor premature la administrarea de progesteron nu a depins de gradul de scurtare a colului uterin, fiind similară atât în cazul pacienţilor cu un col de 25-20 mm, cât şi de 20-10 mm şi mai puţin de 10 mm.
- În cazul scurtării colului uterin, administrarea progesteronului a fost justificată şi în lipsa antecedentelor de naştere prematură.

Concentraţia progesteronului în sângele periferic la o pacientă cu sarcină monofetală fiziologică (după Serov).

Termenul sarcinii (săpt.)	Valoarea progesteronului			Termenul sarcinii (săpt.)	Valoarea progesteronului		
	ngr/ml	nmol/gr	nmol/l		ngr/ml	nmol/gr	nmol/l
1-2	15,2	48,2	48	21-22	58,3	185,1	150-220
3-4	23,3	73,9	74	23-24	68,6	218	189-247
5-6	20,1	63,8	64	25-26	74,8	237,6	197-278
7-8	22,1	70,1	70	27-28	93,3	296,1	251-341
9-10	25,4	80,6	81	29-30	93,8	297,8	270-326
11-12	31,8	101,1	101	31-32	114,4	363,1	323-403
13-14	35,1	111,4	111	33-34	119,4	378,9	325-433
15-16	47,4	150,6	151	35-36	129,8	412,1	356-468
17-18	47,2	149,7	150	37-38	152,7	484,8	422-547
19-20	50,6	160,7	161	39-40	192,8	612,2	478-746

- S-au obținut aceleași rezultate la administrarea a 90-100 mg sau a 200 mg de progesteron zilnic.
- Beneficiul tratamentului pare să nu depindă de vârsta pacientei, indicele de masă corporal, etnie.
- În cazul pacientelor cu sarcini multiple și scurtarea colului uterin, administrarea de progesteron a fost asociată cu scăderea morbidității neonatale, dar nu și cu o reducere a prematurității.

Conform ultimelor date (Forseca et al., 2010), administrarea de progesteron în sarcinile multiple pentru prevenirea nașterilor premature e neeficientă. Însă în nici un studiu ce a avut drept scop evidențierea eficacității progesteronului în cazul sarcinilor multiple nu s-a ținut cont de corionicitate. Sarcinile multiple într-o proporție de 78% sunt dicorionice, diamniotice (în această categorie fiind incluse și sarcinile multiple după FIV), fiind prezente două placentă, secreția progesteronică e asigurată suficient. Nu sunt însă studii în ce privește utilizarea progesteronului în sarcinile multiple monocorionice (cu o placentă). În lucrarea lui Dodd J.M. și colab., publicată în 2009, în general se presupune că în sarcinile multiple, pentru a obține efecte terapeutice, sunt necesare doze mai mari de progesteron.

Experiența noastră clinică – două cazuri de hepatite medicamentoase survenite pe fond de administrare de progesteron la paciente cu sarcini multiple obținute asistat (proedura de reproducere efectuându-se la Kiev), ne face să fim categoric împotriva acestui concept. Prin urmare, tratamentul de prevenire a nașterilor premature cu progesteron e justificat în cazul pacientelor cu sarcini premature în antecedente și la pacientele asimptomatice, la care ultrasonografic a fost confirmată scurtarea colului uterin. Dozele mari de progesteron administrate pacientelor din grupa de risc nu au îmbunătățit rezultatele perinatale obținute. Asociația Obstetricienilor Ginecologi din Canada recomandă utilizarea progesteronului micronizat per vaginum în doză de doar 100 mg, iar 17 hidrohiprogesteronului – câte 250 mg de două ori pe săptămână. În ce privește sarcinile multiple, studiile efectuate până la moment nu au ținut cont de corionicitate. Datele noastre confirmă necesitatea administrării tratamentului cu progesteron la pacientele cu sarcini monocoriale și inutilitatea prescrierii acestuia la cele dicoriale, inclusiv obținute asistat.

Reieșind din cele expuse mai sus, ne-am propus să realizăm un studiu caz-martor, scopul căruia a fost de a aprecia justificarea administrării progesteronului în sarcinile multiple în raport cu corionicitatea. Cercetarea a fost efectuată pe parcursul unui an (2011), pe un eșantion de 60 de cazuri clinice. Au fost apreciate valorile serice ale progesteronului la toate pacientele din studiu la termenul sarcinii de 20, 25 și 30 de

săptămâni prin metoda imunofluorescentă. Pacientele incluse în studiu au fost divizate în două loturi.

Lotul I a fost constituit din pacientele cu sarcini monocorionice, el fiind separat în două subloturi: Ia, format din 13 paciente, care începând cu al doilea trimestru de sarcină, nu au primit tratament cu progesteron, și lotul Ib (16 cazuri) în care acest tratament a fost administrat.

Lotul II de cercetare a fost format din pacientele cu sarcini multiple dicorionice, și acest lot fiind separat după același principiu în două subloturi (IIa și IIb) a câte 15 bolnave. În cazul pacientelor din sublotul Ia, valorile serice ale progesteronului au fost practic similare cu cele din sarcinile monofetale. În sublotul Ib și lotul II valorile progesteronului seric au fost cuprinse între 1000 și 1500 nmol/l, la termenul de 20 săptămâni, și 3000-3500 nmol/l la termenul de 30 săptămâni. Datele preliminare (nu toate pacientele până la moment au născut) nu au evidențiat diferențe semnificative ce țin de prematuritate în cazul lotului II de studiu. În ce privește sarcinile multiple monocorionice din sublotul Ia, până în prezent au născut 11 paciente, dintre ele doar 2 la termen, prematuritatea a constituit 81,2%. În cazul pacientelor cu sarcini monocorionice ce au primit tratament progesteronic, dintre care doar o pacientă nu a născut încă, incidența prematurității e de doar 59% .

Concluzii

1. Tratamentul de prevenire a nașterilor premature cu progesteron e justificat în cazul pacientelor cu sarcini premature în antecedente și la pacientele asimptomatice, la care ultrasonografic a fost confirmată scurtarea colului uterin.

2. Dozele mari de progesteron administrate pacientelor din grupa de risc nu au îmbunătățit rezultatele perinatale obținute. Asociația Obstetricienilor Ginecologi din Canada recomandă utilizarea progesteronului micronizat per vaginum în doză de doar 100 mg, iar a 17 hidrohiprogesteronului – câte 250 mg de două ori pe săptămână.

3. În ceea ce privește sarcinile multiple, studiile efectuate până la moment nu au ținut cont de corionicitate. Datele noastre confirmă necesitatea administrării tratamentului cu progesteron la pacientele cu sarcini monocoriale și inutilitatea prescrierii acestuia la cele dicoriale, inclusiv obținute asistat.

Bibliografie

1. Ruben J. Kuon., Shao-Qing Shi., Holger Maul et al., *Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, to route of administration, and the vehicle.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010. www.AJOG.org.

2. Dan Farine, Toronto O.N., William Robert Mundle et al., *The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth.*, 2008; No. 202.
3. Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A., *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth.* Cochrane Database Syst Rev, 2009.
4. Tamas Zakar, Sam Mesiano, *How Does Progesterone Relax the Uterus in Pregnancy?* The New England Journal of Medicine, march 10, 2011.
5. Renthal N.E., Chen C.C., Williams K.C., Gerard R.D., Prange-Kiel J., Mendelson C.R., *miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor.* Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2010;107:20828-20833.
6. Brabletz S., Brabletz T., *The ZEB/miR-200 feedback loop — a motor for cellular plasticity in development and cancer?* EMBO (European Molecular Biology Organization), Rep. 2010;11:670-677.
7. Madsen G., Zakar T., Ku C.Y., Sanborn B.M., Smith R., Mesiano S., *Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004;89:1010-1013.
8. Fonseca E.B., Celik E., Parra M., Singh M., Nicolaides K.H., *Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix.* N. Engl. J. Med., 2007; 357:462-469.
9. Rouse D.J., Caritis S.N., Peaceman A.M., Sciscione A., Thom E.A., Spong C.Y., et al., *A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins.* N. Engl. J. Med., 2007; 357(5):454-461.
10. Hui D., Liu G., Kavuma E., Hewson S.A., McKay D., Hannah M.E., *Preterm labour and birth: a survey of clinical practice regarding use of tocolytics, antenatal corticosteroids, and progesterone.* J. Obstet. Gynaecol. Can., 2007; 29(2):117-130.
11. Mackenzie R., Walker M., Armson A., Hannah M.E., *Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Am. J. Obstet. Gynecol., 2006; 194(5):1234-1242.
12. American College of Obstetricians and Gynecologist. *Use of progesterone to reduce preterm birth: ACOG committee opinion no. 2919.* Obstet. Gynecol., 2003.
13. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R., *Epidemiology and causes of preterm birth.* Lancet, 2008; 371:75-84.
14. O'Brien J.M., Adair C.D., Lewis D.F. et al., *Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ultrasound Obstet. Gynecol., 2007; 30:687-696.
15. Miles R.A., Paulson R.J., Lobo R.A., Press M.F., Dahmouh L., Sauer M.V., *Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study.* Fertil Steril., 1994 62:485-490.
16. Northen A.T., Norman G.S., Anderson K. et al., *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network: follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo.* Obstet. Gynecol., 2007; 110:865-872.
17. Rouse D.J., Caritis S.N., Peaceman A. et al., *A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins.* N. Engl. J. Med., 2007; 357:454-461.
18. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D. et al., Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System births: *final data for 2005.* Natl. Vital Stat. Rep., 2007; 56:1-103.
19. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., *Современные методы лечения при преждевременных родах.*, Российский Вестник Акушера-Гинеколога 2009, 2: 29-34.
20. Farine D., Mundle W.R., Dodd J., *The use of progesterone for prevention of preterm birth.* J. Obstet. Gynaecol. Can., 2008; 30:67-71.
21. Borna S., Sahabi N., *Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial.* Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol., 2008;48:58-63.
22. Alan Thevenet N. Tita, Dwight J., Rouse M. D., *MSPH Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention* American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2009.

Rezumat

Până la moment, s-au efectuat multiple studii în vederea elucidării rolului progesteronului în prevenția nașterilor premature, dar acest subiect rămâne totuși puțin cunoscut. Articolul aduce la cunoștință ultimele date ce țin de mecanismele de acțiune, modul și dozele optime de administrare, precum și justificarea utilizării progesteronului în tratamentul nașterilor premature la pacientele din grupele de risc. E abordată în special utilizarea controversată a progesteronului în cazul sarcinilor multiple. În nici un studiu ce a avut drept scop evidențierea eficacității progesteronului în cazul sarcinilor multiple nu s-a ținut cont de corionicitate. Reieșind din cele expuse mai sus, ne-am propus să realizăm un studiu caz-martor, scopul căruia a fost de a aprecia justificarea administrării progesteronului în sarcinile multiple în raport cu corionicitatea. Cercetarea a fost efectuată pe parcursul unui an (2011), pe un eșantion de 60 de cazuri clinice. Datele noastre confirmă necesitatea administrării tratamentului cu progesteron pacientelor cu sarcini monocoriale și inutilitatea prescrierii acestuia la cele dicorionice.

Summary

Many studies have examined the use of progesterone for prevention of preterm labor, but there remain large gaps in our knowledge. This article brings new data related to the mechanisms of action, optimal dosage and mode of administration, and justification of progesterone use in the treatment of preterm patients from the risk groups. It

reveals in particular the controversial use of progesterone in multiple pregnancies. There is no study to highlight the effectiveness of progesterone in multiple pregnancies in relation with corionicity. Proceeding from the above we have decided to realize a case-control study with the purpose to assess the justification of progesterone use in multiple pregnancies compared with corionicity. The survey was performed during one year (2011), on a sample of 60 clinical cases. Our data confirm the need for administration of progesterone therapy in patients with monochorionic pregnancy and its useless administration in the dichorionic pregnancies.

Резюме

До настоящего времени проведены много исследований по поводу роли прогестерона в профилактике преждевременных родов, однако до сих пор данный вопрос недостаточно изучен. В статье изложены современные данные о механизме действия прогестерона, методики применения и оптимальных дозах, а также об оправданности в лечении преждевременных родов беременных группы риска. Особое внимание уделено спорному использованию прогестерона при многоплодной беременности. Ни в одной научной работе, о применении прогестерона при многоплодной беременности, не учитывались типы плацентации. Исходя из этого, нашей целью стало исследование обоснованности введения прогестерона при многоплодной беременности в зависимости от этого критерия. Исследование проводилось в течение одного года (2011), под наблюдением находились 60 беременных. Наши наблюдения подтверждают оправданность назначения прогестерона при монохориальной многоплодной беременности и отсутствие эффекта при бихориальной.

UTILIZAREA METOTREXATULUI ÎN TRATAMENTUL SARCINII EXTRAUTERINE (revista literaturii)

Gheorghe Paladi, acad., prof. univ.,
Ludmila Fonariuc, medic-rezident,
Aliona Bogdan, medic-rezident,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Epidemiologie

În ultimii 30 de ani, frecvența sarcinii ectopice a crescut în majoritatea țărilor lumii, de la 0,5% la 1-2% din numărul total de sarcini, și are tendință ulterioară de creștere [8,9,10]. Astfel, în Marea Britanie și Franța se înregistrează o creștere de 2 ori (15 cazuri la 1000 nașteri), în SUA – de 5 ori (19.7 cazuri la 1000 nasteri) [1,5]. În țările Europei Centrale, se atin-

ge cifra de 11- 19 sarcini extrauterine la 1000 nașteri [3,4].

În Republica Moldova se observă aceeași tendință. Din datele unui studiu efectuat de noi, rata natalității către anul 2009, comparativ cu anul 1975, s-a micșorat de 2 ori (de la 75086 nașteri la 40264). În același timp, se observă o creștere a incidenței sarcinii extrauterine de la 0.99 la 1000 nașteri în 1975 la 24,7 între anii și 1990-1999 (O. Cernetchi, 2000) și 28,1 între anii 2000 și 2009. Această creștere este condiționată, în primul rând de răspândirea bolilor cu transmitere sexuală, menținerea la nivel înalt a ratei avortului artificial, aplicarea pe larg a tehnologiilor de reproducere umana asistată [5, 10].

Odată cu implementarea noilor tehnologii de diagnostic și tratament, în special a USG endovaginale și endoscopiei, se observă o scădere a numărului complicațiilor și deceselor provocate de această patologie. În SUA letalitatea din cauza sarcinii ectopice în ultimii 20 de ani a scăzut cu 90%, raportate la 1000 nașteri [1,14]. În Republica Moldova, comparând perioadele 1975-1990 și 1991-2009, am remarcat o scădere de 2,5 ori a deceselor materne (1,5 decese la 1000 nașteri în 1975-1990 și 0,6 decese în anii 1991-2009, raportate la numărul total de nașteri).

Manifestările clinice

Simptomele durerii abdominale sau pelviene și sângerarea vaginală în primul trimestru al sarcinii sunt cele mai comune acuze care sugerează o sarcină extrauterină. Locurile multiple de implantare a sarcinilor ectopice suplimentează complexitatea tablourilor clinice. Aceste simptome pot fi neregulate și variabile, iar în unele cazuri absente [15]. La examenul clinic, hipotensiunea și tahicardia, cu creșterea sensibilității și excitabilității, alertează clinicianul pentru a suspecta o ruptură a trompei, cu necesitatea imediată a intervenției chirurgicale. Cu toate acestea, majoritatea pacientelor se prezintă la examinare cu simptome mai puțin severe și semne mai subtile. Pentru aceste paciente diagnosticul timpuriu este imperativ [15,17.19]. Dacă sarcina extrauterină este diagnosticată devreme, la o stare clinic stabilă, pacienta este un candidat ideal pentru un tratament chirurgical sau medicamentos, care ar putea păstra organele reproductive.

Astăzi, odată cu implementarea USG și a laparoscopiei pentru diagnostic și tratament, managementul minim invaziv a devenit preferențial. Pentru gestații mai mari de 5 ½ săptămâni, un examen ultrasonor transvaginal trebuie să identifice o sarcină extrauterină cu precizia apropiată de 100% [15,22]. Secvențial, structurile componente ale produsului de concepție devin vizibile prin ultrasonografie transvaginală, incluzând un sac gestional („sac dublu decidual” la 4 ½-5 săptămâni după ultima menstruație) sacul ges-

tional (la 5 săptămâni) și polul fetal cu activitatea cardiacă ulterioară (5 ½ -6 săptămâni). Un pseudosac reprezintă o colecție de lichid în afara cavității endometriale care apare din cauza sângerării din endometru decidualizat când este prezentă o sarcină extrauterină.

Rolul hCG în diagnosticul sarcinii ectopice

În literatura din ultimii ani au apărut numeroase publicații ce relevă specificitatea și sensibilitatea markerului serologic hCG în confirmarea diagnosticului în cazul suspjecției unei sarcini extrauterine [14,18,20,23].

Gonadotropina corionică umană, sau hCG așa cum mai este cunoscută, reprezintă un hormon produs în primul trimestru de sarcină la nivelul placentei [23]. În consecință această analiză are menirea de a depista prezența, în sânge sau în urină, a acestui hormon, astfel încât sarcina să poată fi confirmată sau exclusă. Nivelurile de hormon hCG pot fi detectate cu ajutorul testului de sânge la 11 zile după concepție și cu ajutorul testului de urină la 12-14 zile după concepție. În general, nivelul de hormon hCG se dublează la fiecare 48 de ore [25]. Se va atinge un nivel maxim de la a 8-a până la a 11-a săptămână de sarcină, apoi acesta va coborî pe măsură ce sarcina se va dezvolta. În aproape 85% din sarcinile care decurg normal, nivelul de hormon hCG se dublează la fiecare 48 - 72 de ore. În cazul sarcinii extrauterine, această dublare nu este semnalată.

Tabelul 1

Nivelurile hCG în funcție de termenul de gestație

Timpu de la ultima menstruație	mIU/ml hCG
3 săptămâni	50
4 săptămâni	426
5 săptămâni	7,340
6 săptămâni	56,500
7 - 8 săptămâni	229,000
9 - 12 săptămâni	288,000
13 - 16 săptămâni	254,000
17 - 24 săptămâni	165,400
25 - 40 săptămâni	117,000

Suspectând o sarcină extrauterină, pentru confirmarea sau excluderea ei este decisiv conceptul de „nivel de excludere discriminatorie” a β -hCG [26]. Această excludere este definită drept nivel al β -hCG la care o sarcină intrauterină normală poate fi vizualizată la USG cu sensibilitatea apropiată de 100%. Deși conceptul a fost inițial stabilit utilizând USG abdominală, este acum pe larg acceptat că, mai sus de nivelul

de excludere de 1500-2500 UI/L, folosind ultrasonografia transvaginală, o sarcină normală intrauterină trebuie totdeauna să fie vizualizată. Absența acestuia implică o gestație anormală.

În cazul în care nivelul inițial al hCG este mai jos decât nivelul discriminatoriu și USG transvaginală nu poate identifica definitiv dacă gestația este intrauterină sau extrauterină, sunt necesare aprecieri în dinamică ale nivelurilor hCG pentru a confirma sarcina. Creșterea minimală pentru o sarcină potențial viabilă la femeile care prezintă simptome de durere și/sau sângerare vaginală este de 53% timp de 48 de ore [25,27]. Când nivelurile hCG au crescut mai sus de zona discriminatorie, trebuie de utilizat USG pentru a atesta prezența sau absența unei sarcini uterine [24].

Nivelurile de declin ale hCG sugerează sarcină regresivă. Evaluările în dinamică ale hCG pot fi utilizate pentru confirmarea regresiei spontane. După un avort spontan complet, nivelurile hCG scad cu cel puțin 21-35% fiecare 48 de ore, în raport cu valoarea inițială. Deși o scădere a hCG la această rată sau mai mult, nu exclude complet posibilitatea de rezolvare spontană a sarcinii ectopice sau perforația trompei [27].

Absența sacului gestațional în cavitatea uterină la examenul USG, în prezența unui nivel al hCG mai sus de nivelul discriminatoriu, sau o valoare anormală de creștere sau scădere a hCG sugerează prezența unei sarcini ectopice sau a unui avort spontan, însă aceste 2 nozologii nu pot fi diferențiate exact [23,24,27]. Chiuretajul cavității uterine și evacurea conținutului uterin pot fi de ajutor pentru a diferenția o sarcină intrauterină anomală de una ectopică. În aceste cazuri, dacă nivelurile hCG continuă să crească după chiuretaj, diagnosticul de sarcină extrauterină este confirmat [28, 34].

Metotrexatul în tratamentul sarcinii extrauterine

Astăzi laparotomia este rezervată pentru cazurile cu sângerare peritoneală extensivă, când șocul hipovolemico trebuie prevenit. În astfel de cazuri, laparotomia permite accesul prompt la structurile pelvine și identificarea sarcinii ectopice. Alte situații în care intervenția chirurgicală deschisă este de preferință sunt aderențele pelvine extinse, în care vizualizarea adecvată a sarcinii ectopice este imposibilă, sau sarcinile ectopice extratubale intraabdominale, care riscă să afecteze alte structuri pelvine.

Laparoscopia este standardul de aur în diagnosticul sarcinii ectopice, mai ales în cazurile mai dificile. În general, trompele uterine sunt ușor vizualizate, evi-

dențiindu-se o tumefacție violacee, alungită în sensul trompei, cu scurgeri de sânge brun prin pavilion și prezența de sânge negricios în cantitate uneori foarte mică, doar de câțiva mililitri în fundul de sac Douglas. Aderențele pelviene și leziunile anterioare ale trompei pot compromite vizualizarea, cu toate acestea rezultatele fals negative sunt o excepție, reprezentând doar 0,01% din cazuri. Rezultatele fals pozitive (1,6% din cazuri) apar atunci când dilatația tubei sau modificările de culoare sunt interpretate greșit drept sarcină ectopică.

Laparoscopia de diagnosticare prezintă o serie de avantaje esențiale:

- evită o laparotomie inutilă în 60% din cazuri – crește numărul de sarcini extrauterine în evoluție, diagnosticate în stadii incipiente de dezvoltare; este o metodă sigură de diagnostic, miniinvazivă;

- este o metodă de diagnostic și tratament prin înlăturarea masei ectopice sau aplicarea chimioterapiei prin injecție directă în sacul gestațional a preparatelor medicamentoase;

- scurtează perioada de spitalizare anterioară intervenției, precum și pe cea postoperatorie.

Laparoscopia de diagnostic permite certificarea prezenței sarcinii ectopice, aprecierea localizării și dimensiunilor ei, prezenței complicațiilor (ruptură, avort tubar, hematocel peritubar sau al Douglas-ului, inundație peritoneală, sindrom aderențial). Laparoscopia exploratoare permite, de asemenea, evaluarea situației anatomice locale și stabilirea deciziei terapeutice, în sensul efectuării unui procedeu chirurgical conservator sau radical, eventual luarea deciziei de conversie în laparotomie.

Cu regret, tehnica laparoscopică nu este încă pe deplin implementată în instituțiile sanitare din Republica Moldova, în secțiile de ginecologie din municipiul Chișinău rata intervențiilor laparoscopice fiind de 54,5% pe parcursul anilor 2000-2009 (Paladi Gh., Cernetchi O., 2010).

Medicina contemporană este axată pe păstrarea funcției reproductive și introducerea în practica medicală a metodelor minim invazive de tratament, ceea ce a dus la căutarea unor metode conservative în tratamentul sarcinii extrauterine [48]. Tratamentul medicamentos cu metotrexat (MTX) a devenit sigur și eficient în rezolvarea sarcinii ectopice, fără risc asociat intervenției chirurgicale. A fost utilizat pentru prima dată în 1982. În multe centre și în rândurile multor clinicieni această metodă de tratament a devenit una electivă. Scopul managementului medical MTX este de a distruge selectiv citotrofoblastul, celulele cu diviziuni rapide la locul implantării în trompa Fallope. Corpul va resorbi spontan produsul de concepție rămas și cheagul de sânge care alcătuiesc sar-

cina ectopică. Este important pentru clinicienii care utilizează acest agent chimioterapeutic să cunoască bine mecanismele lui de acțiune, regimul de dozare și efectele adverse.

MTX aparține clasei antagoniștilor acidului folic [49,50]. Folosit inițial pentru tratamentul leucemiei, acesta a căpătat o utilizare largă în ginecologie pentru tratamentul coriocarcinomului. MTX inactivează enzima dehidrofolat-reductaza DHFR, ceea ce duce la depleția cofactorilor necesari pentru sinteza AND și ARN. Leucovorina, un acid folinic, a fost utilizată drept medicație care permite utilizarea dozelor mari de MTX, prevenind efectele adverse nedorite. Leucovorina intră în celulă printr-un sistem de transport și nu cere reducerea de către DHFR pentru conversie în cofactori folați activi, prevenind unele efecte adverse ale MTX.

MTX poate fi administrat oral, i/m, intratecal sau prin infuzie continuă. Pentru tratamentul sarcinii ectopice este preferată injecția i/m, deși au fost raportate succese în administrarea orală. El poate fi utilizat drept tratament primar, în terapia sarcinii ectopice persistente după salpingostomie, profilaxia persistenței produselor de concepție după intervențiile chirurgicale conservative și în cazul sarcinilor ectopice cu localizare neobișnuită. Dacă sunt utilizate doze mari de MTX, în regim multidozat, leucovorinul trebuie utilizat pentru a salva celulele normale și a preveni toxicitatea celulară. Două regimuri – cele mai comune – implicate în tratamentul sarcinii ectopice sunt protocolul multidozat și administrarea unei singure doze.

Un candidat ideal pentru managementul medicamentos cu MTX trebuie să întrunească următoarele criterii: hemodinamic stabil, lipsa durerii severe sau persistente, complianță în tratament până când sarcina va fi rezolvată, funcția renală și cea hepatică neafectate.

Contraindicații pentru tratamentul cu MTX:

- *absolute*: sarcina uterină, evidența imunodeficienței, anemie moderată sau severă, leucopenie sau trombocitopenie, sensibilitate la MTX, patologie pulmonară activă, ulcer peptic activ, disfuncție hepatică gravă, disfuncție renală gravă, alăptarea;

- *relative*: activitatea cardiacă a embrionului, detectată la ultrasonografia transvaginală, concentrație înaltă inițială a hCG (mai mare de 5000 mUI/mL), sacul embrionar mai mare de 4 cm la USG transvaginală, refuzul de a accepta hemotransfuzia, incapacitatea de a urma indicațiile ulterioare.

Înainte de a începe terapia cu MTX, femeile trebuie investigate cu calculul complet al formulei sanguine, teste hepatice complete, creatinina serică, grupa de sânge și Rh-factorul. Femeile care au suportat în

antecedente o patologie pulmonară trebuie să facă o radiografie pulmonară din cauza riscului pneumoniei interstițiale la pacienții cu patologie pulmonară latentă.

Astăzi există 2 scheme de tratament cu MTX: *doza unică* și *doză multiplă*. Protocolul *doză multiplă* este un regim adoptat din experiența inițială a tratamentului cu MTX a bolii trofoblastice și a fost primul utilizat în terapia sarcinii ectopice. Protocolul cu doza multiplă alternează tratamentul cu MTX cu terapia cu leucovorin. MTX este continuat până când concentrația hCG scade cu 15% de la concentrația maximă. Aproximativ 50% din pacienții astfel tratați nu vor necesita un regim întreg de 8 zile. Termenul *doză unică* actual nu este definitiv. Concomitent cu injecția planată aceasta descrie doze suplimentare de MTX, când răspunsul nu este adecvat.

Tabelul 2

Protocolul internațional al utilizării metotrexatului – doză multiplă

Ziua tratamentului	Evaluări de laborator	Intervenții
Pretratament	hCG, hemoleucograma desfășurată, probe hepatice, creatinina, grupa de sânge și Rh factorul	Excluderea avortului spontan Rh-ograma, dacă Rh e negativ
1.	hCG	MTX 1.0 mg/kg i/m
2.		LEU 0.1 mg/kg i/m
3.	hCG	MTX 1.0 mg/kg i/m dacă este un declin <15% în zilele 1-3 Dacă >15% opriți tratamentul și inițiați evaluarea
4.		LEU 0.1 mg/kg i/m
5.	hCG	MTX 1.0 mg/kg i/m dacă este un declin <15 % în zilele 3-5 Dacă >15% opriți tratamentul și inițiați evaluarea
6.		LEU 0.1 mg/kg i/m
7.	hCG	MTX 1.0 mg/kg i/m dacă este un declin <15% în zilele 5-7 Dacă >15% opriți tratamentul și inițiați evaluarea
8.		LEU 0.1 mg/kg i/m

Notă: Evaluarea la fiecare 7 zile (până când hCG <5 mUI/mL). Aprecieri screeningul de laborator – trebuie efectuat peste o săptămână după ultima doză de MTX.

Tabelul 3

Protocolul folosirii metotrexatului – doză unică

Ziua tratamentului	Evaluări de laborator	Intervenții
Pretratament	hCG, hemoleucograma desfășurată, probe hepatice, creatinina, grupa de sânge și Rh factorul	Excluderea avortului spontan Rh-ograma, dacă Rh e negativ
1.	hCG	MTX 50 mg/m ² i/m
4.	hCG	
3.	hCG	MTX 50 mg/m ² i/m dacă este un declin <15% în zilele 4-7

În ambele protocoale de tratament, odată ce nivelurile au întrunit criteriile pentru declinul inițial, nivelul hCG este apreciat la interval de o săptămână, pentru a ne asigura că concentrațiile scad și devin nedetectabile. Rezolvarea completă a sarcinii ectopice de obicei durează între 2 și 3 săptămâni, dar poate dura și 6-8 săptămâni, când nivelul hCG înainte de tratament este mai înalt de 5000 mIU/mL. În cazurile în care nivelurile hCG, care inițial scădeau, încep a crește, este stabilit diagnosticul de sarcină ectopică persistentă.

Atunci când criteriile descrise anterior sunt îndeplinite, tratamentul cu metotrexat are o rată de succes comparabilă cu cea obținută prin chirurgia conservativă. Numeroase studii au demonstrat eficacitatea ambelor protocoale cu MTX. O revistă a literaturii a conchis că tratamentul cu MTX a avut succes la 78-96% din pacienți. Histerosalpingografia după tratament a documentat integritatea trompei în 78% cazuri, 65% pacienți au avut sarcini ulterioare, incidența recurenței sarcinii ectopice a fost relativ joasă, constituind 13%.

Cu părere de rău, astăzi nu există studii randomizate care ar compara direct cele 2 protocoale de tratament cu MTX. Într-o metaanaliză efectată de Stovall (1998), incluzând date din 26 de articole și 1327 cazuri, rata de succes a tratamentului cu MTX a fost de 89%. Rata de succes a regimului cu doza multiplă a fost 92,7%, fiind statistic mai semnificativă decât cea obținută cu regimul de doză unică – 88,1%. După controlul valorilor inițiale ale hCG și prezența activității cardiace a embrionului, rata de eșec a terapiei cu doză unică a fost mai înaltă decât cea cu doză multiplă.

Buster J.E. (1995), Stovall (1993), Lipscomb (1998) recomandă un protocol combinat, implicând două doze egale de MTX (50 mg/m²) administrate în zilele 1 și 4 fără leucovorin și continuând cu proto-

colul cu doză unică, ce poate oferi un echilibru optimal între conveniență și eficacitate. Protocolul de asemenea permite mai mult de 2 doze de MTX când valorile hCG nu scad cu 15% în zilele 4 și 7.

Cei mai pe larg utilizați predictorii ai succesului în tratamentul cu MTX sunt nivelul b-hCG seric, nivelul progesteronului, mărimea și volumul masei gestaționale, prezența sau absența activității cardiace și prezența sau absența sângelui în cavitatea peritoneală. Dintre acestea, nivelurile b-hCG sunt cele mai predictive. Tawfiq și coaut. (2004) au apreciat că eșecul tratamentului s-a stabilit în 65% din cazuri când nivelul hCG a fost mai mare de 4 000 IU/L, comparativ cu 7.5% când nivelul a fost mai jos de 4 000 IU/L. Potter și coaut. (2005) au apreciat că nivelul mediu al b-hCG înainte de tratament a fost mai jos la femeile la care tratamentul s-a soldat cu succes, comparativ cu cele la care terapia a eșuat (793 vs 3 802 mIU/mL). Elito și coaut. (2006) au atestat un succes mai mare la niveluri mai mici de b-hCG (în special >1500 mIU/mL). O revistă a literaturii ce a inclus 350 femei tratate cu doză unică de MTX (51) pentru sarcina ectopică a evidențiat faptul că unicul factor care a determinat rata de eșec a fost nivelul seric de b-hCG înainte de tratament, mai ridicat de 5 000 mIU/mL. Cu toate acestea, nu există un nivel absolut la care managementul medicamentos este contraindicat. În prezent noi utilizăm protocolul multi-doză sau noul protocol 2 doze pentru tratamentul femeilor cu nivelul hCG mai sus de 1 000 mIU/mL.

Eșecul în administrarea MTX poate avea loc în următoarele cazuri: activitatea cardiacă fetală, dimensiunile și volumul masei gestante > 4 cm, concentrația inițială înaltă (> 5 000 mIU/ml), prezența sângelui în spațiul peritoneal, creșterea rapidă a nivelului hCG (> 50%/48 ore) înainte de MTX, continuarea creșterii rapide a concentrației hCG în timpul tratamentului cu MTX [48].

MTX este considerat a fi sigur și eficient pentru o sarcină ectopică în evoluție. Cele mai des întâlnite reacții adverse: creșterea nivelului hCG la inițierea terapiei, sângerare vaginală, dureri abdominale, disconfort gastric, grețuri, vomă, stomatită, neutropenie severă (rar), alopecie severă (rar), pneumonie (rar) [47, 32].

Unii pacienți dezvoltă un sindrom algic în zilele 3 și 7 după inițierea tratamentului, dar acesta dispare peste 4-12 ore.

Semnele care sugerează eșecul tratamentului sau posibila perforație a trompei sunt: instabilitatea hemodinamică, creșterea intensității durerii abdominale, indiferent de nivelul hCG, creșterea rapidă a nivelului hCG (>53% timp de 2 zile) după 4 doze în regimul cu doză multiplă sau după 2 doze în regimul cu doză

unică. Semnele de eșec al tratamentului sau suspecția ruperii servesc drept indicații pentru a suspenda tratamentul medicamentos și a continua tratamentul chirurgical.

Examinările ultrasonografice repetate după tratamentul cu MTX sunt inutile, deoarece nu pot demonstra sau prezice eșecul tratamentului, în cazul în care nu sunt semne evidente de perforare a trompei.

Funcția reproductivă după tratamentul cu metotrexat

Deoarece sarcina ectopică este în mare parte un rezultat al patologiei tubare, este un risc substanțial de recurență, atât în trompa operată anterior, cât și în trompa contralaterală. Astfel femeile care au suportat salpingectomie, au potențial un risc crescut de dezvoltare a sarcinii ectopice în trompa restantă. Riscul recurenței sarcinii ectopice după tratamentul cu MTX este similar celor de după salpingostomie și constituie aproximativ 10% [48]. Butts și coaut. (2002) au arătat că riscul sarcinii ectopice recurente a crescut odată cu anamnestical unei intervenții chirurgicale anterioare, unei nașteri per vias naturalis și anamnestical unui avort spontan, dar nu a semnalizat o creștere odată cu anamnestical gonoreii, chlamidiei, bolii inflamatoare pelvine, cezarienei și avortului medical [36].

Permeabilitatea tubară după tratamentul cu MTX este cel mai bine stabilită prin histerosalpingografie (HSG). Aceasta a fost comparată cu permeabilitatea după operațiile conservative. Stovall (2005) a sumat rezultatele studiilor la o cohortă de 100 de paciente, care au fost tratate cu metotrexat. Cu toate că nu cunoaștem ratele permeabilității tubare înainte de tratament, 58 de femei au primit MTX în doze multiple pentru sarcina ectopică, au efectuat HSG, și din acestea 84,5% au avut trompele permeabile și 89,7% au avut cel puțin o trompă permeabilă după terapie cu doză unică de MTX; 62 de paciente au efectuat HSG cu 82,3% arătând permeabilitate tubară ipsilaterală. Hagenus și coaut. (2003) au indicat că permeabilitatea trompei ipsilaterale a fost egală în grupurile pacienților tratați cu MTX și salpingostomie. Cu toate acestea, autorii au găsit date medii ale permeabilității mult mai mici – 62% în grupul cu MTX și 66% în grupul cu salpingostomie –, comparativ cu raporturile anterioare.

Consecințele asupra sănătății reproductive după sarcina ectopică tratată anterior par a fi aceleași, indiferent dacă metoda de tratament a fost utilizarea MTX sau chirurgia conservativă. Ratele sarcinii intrauterine par a fi comparabile în ambele grupuri cu, posibil, un risc puțin mai mic al sarcinii ectopice recurente în grupul tratat medicamentos.

Femeile care au avut o sarcină ectopică precedentă trebuie monitorizate strict în timpul sarcinilor

ulterioare, pentru a ne asigura referitor la locul corect de implantare. Deși, chiar în populațiile de femei cu risc crescut de sarcina ectopică, screeningul lor cu USG transvaginal și efectuarea testării B-HCG când ele sunt clinic asimptomatice nu par să aibă beneficiu înalt în scăderea morbidității.

Rezultatele folosirii metotrexatului în tratamentul sarcinii extrauterine, reflectate în publicațiile din literatura contemporană de specialitate, demonstrează eficacitatea preparatului în păstrarea funcției de procreare.

Bibliografie

- Centers for Disease Control and Prevention. *Current trends ectopic pregnancy-United States, 1990-1992*. Morb. Mortal. Wkly. Rep., 1995;44:46-48.
- Barnhart K., Esposito M., Coutifaris C., *An update on the medical treatment of ectopic pregnancy*. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 2000;27:653-667.
- Fylstra D.L., *Tubal pregnancy: a review of current diagnosis and treatment*. Obstet. Gynecol. Surv., 1998;53:320-328.
- Pisarska M.D., Carson S.A., Buster J.E., *Ectopic pregnancy*. Lancet, 1998; 351:1115-1120.
- Washington A.E., Katz P., *Ectopic pregnancy in the United States: economic consequences and payment source trends*. Obstet. Gynecol. 1993;81:287-292.
- Yao M., Tulandi T., *Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy*. Fertil. Steril, 1997;67: 421-433.
- Maymon R., Shulman A., *Controversies and problems in the current management of tubal pregnancy*. Hum. Reprod. Update, 1996; 2:541-551.
- Ankum W.M., Mol B.W., van der Veen F., Bossuyt P.M. *Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis*. Fertil. Steril, 1996;65:1093-1099.
- Rossing M.A., Daling J.R., Voigt L.F., Stergachis A.S., Weiss N.S., *Current use of an intrauterine device and risk of tubal pregnancy*. Epidemiology 1993;4:252-258.
- Mol B.W., Hajenius P.J., Ankum W.M., Bossuyt P.M., van der Veen F. *Screening for ectopic pregnancy in symptom-free women at increased risk*. Obstet. Gynecol. 1997;89:704-707.
- Mol B.W., van der Vee F., Bossuyt P.M., *Symptom-free women at increased risk of ectopic pregnancy: should we screen?* Acta Obstet. Gynecol. Scand, 2002;81:661-672.
- Gracia C.R., Barnhart K.T., *Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies*. Obstet. Gynecol. 200; 97:464-470.
- Ahmed A.A., Tom B.D., Calabrese P., *Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac*. Fertil. Steril, 2004;81:1125-1128.
- Barnhart K., Mennuti M.T., Benjamin I., Jacobson S., Goodman. D., Coutifaris C., *Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting*. Obstet, Gynecol, 1994; 84: 1010-1015.
- Barnhart K.T., Katz I., Hummel A., Gracia C.R., *Presumed diagnosis of ectopic pregnancy*. Obstet. Gynecol, 2002; 100: 505-510.
- Barnhart K.T., Sammel M.D., Rinaudo P.F., Zhou L., Hummel A.C., Guo W., *Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy; hCG curves redefined*. Obstet. Gynecol , 2004;104:50-55.
- Pittaway D.E., Went A.C., *Evaluation of early pregnancy by serial chorionic gonadotropin determinations: a comparison of methods by receiver operator characteristic curve analysis*. Fertil. Steril, 1985; 43:529-533.
- Fritz M., Guo S., *Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age*. Fertil. Steril, 1987; 47:584-589.
- Kadar N., Freedman M., Zacher M., *Further observation on the doubling time of hCG in early asymptomatic pregnancies*. Fertil. Steril. 1990;54:783-787.
- Barnhart K.T., Sammel M.D., Chung K., Zhou L., Hummel A.C., Guo W., *Decline of serum hCG and spontaneous complete abortion: defining the normal curve*. Obstet. Gynecol. 2004; 104:975-981.
- Stovall T.G., Kellerman A.L., Ling F.W., Buster J.E., *Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy*. Ann. Emerg. Med., 1990; 19:1098-1103.
- Stovall T.G., Ling F.W., Andersen R.N., Buster J.E., *Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy*. Hum. Reprod., 1992; 7:723-725.
- Stovall T.G., Ling F.W., Carson S.A., Buster J.E., *Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy*. Fertil. Steril., 1992; 57:456-458.
- Condous G., Lu C., Van Huffel S.V., Timmerman D., Bourne T., *Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location*. In. J. Gynaecol. Obstet., 2004;86:351-357.
- Daniel Y., Geva E., Lerner-Geva L., Eshed-Englender T., Gamzu R., Lessing J.B. et al., *Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with ectopic pregnancy: is this a novel marker?* Fertil. Steril., 1999; 72:1013-1017.
- Fasouliotis S.J., Spandorfer S.D., Witkin S.S., Liu H-C, Roberts J.E., Rosenwaks Z., *Maternal serum vascular endothelial growth factor levels in early ectopic and intrauterine pregnancies after in vitro fertilization treatment*. Fertil. Steril. 2004;82: 309-313.
- Mueller M.D., Raio L., Spoerri S., Ghezzi F., Dreher E., Bers-inger N.A., *Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy*. Fertil. Steril, 2004; 81:1106-1111.
- Barnhart K.T., Gosman G., Ashby R., Sammel M., *The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens*. Obstet. Gynecol. 2003;101:778-784.
- Lipscomb G.H., Stovall T.G., Ling F.W., *Non-surgical treatment of ectopic pregnancy*. N. Engl. J. Med., 2000;343:1325-1329.
- Stika C.S., Anderson L., Frederiksen M.C., *Sin-*

gle-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;174:1840-1848.

31. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Medical management of tubal pregnancy*. ACOG Practice Bulletin 3. Washington, DC: ACOG; 1998.

32. Tawfiq A., Agameya A.F., Claman P., *Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate*. *Fertil. Steril.*, 2000; 74:877-880.

33. Potter M.B., Lepine L.A., Jamieson D.J., *Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 1192-1194.

34. Stovall T.G., Ling F.W., Buster J.E., *Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162:1620-1624.

35. Stovall T.G., *Medical management should be routinely used as primary therapy for ectopic pregnancy*. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1995;38:346-352.

36. Butts S., Sammel M., Hummel A., Chittams J., Barnhart K., *Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study*. *Fertil. Steril.* 2003;80:1340-1344.

37. Vitoratos N., Gregoriou O., Papadias C., Konidaris S., Kalo-girou D., Kalampokis D. et al., *Clinical value of creatinine kinase in the diagnosis of ectopic pregnancy*. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1998; 46:80-83.

38. Mol B.W., van der Veen F., Bossuyt P.M., *Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy*. *Hum. Reprod.* 1999; 14:2855-2862.

39. Condous G., Okaro E., Khalid A., Timmerman D., Lu C., Zhou Y. et al., *The use of a new logistic regression model for predicting outcome of pregnancies of unknown location*. *Hum Reprod* 2004;19:1900-10.

40. Buster J.E., Carso S.A., *Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment*. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1995;7: 168-176.

41. Lipscomb G. H., Meyer N. L., Flynn D.E., Peterson M., Lin F.W., *Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1192-5.

42. Stovall T.G., Ling F.W., Buster J.E., *Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy*. *Fertil. Steril.* 1989; 51:435- 438.

43. Stovall T.G., Ling F.W., *Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 168:1759-1765.

44. Lipscomb G.H., Bran D., McCord M.L., Porter J.C., Lin F.W., *An hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; 178:1354-1358.

45. Stovall T.G., Ling F.W., Gray L.A., Carson S.A., Buster J.E., *Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases*. *Obstet. Gynecol.* 1991;77:749-753.

46. Tulandi T., Hemmings R., Khalifa F., *Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human chorionic gonadotropin concentrations*. *Fertil. Steril.* 1991; 56:786-787.

47. Montgomery Irvine L., Padwick M.L., *Serial serum HCG measurements in a patient with an ectopic pregnancy: a case for caution*.

48. Cernețchi O., *Sarcina extrauterină Aspecte contemporane a diagnosticului, tratamentului și reabilitării pacientelor cu sarcină tubară*. Sarcina extrauterină 2002.

49. Paladi Gh., Cernețchi O., Tautu L., Fonariuc L., *Sarcina extrauterină (aspecte clinico-epidemiologice)*.

Rezumat

Articolul dat ne prezintă o revistă a literaturii contemporane privind folosirea metotrexatului în tratamentul sarcinii extrauterine pe plan internațional. Sunt prezentate atât rezultatele imediate, cât și cele la distanță după utilizarea citostaticului dat, obținute de mai multe clinici de ginecologie. Este prezentată o caracteristică farmacodinamică amplă a acestui preparat (indicațiile și contraindicațiile administrării lui în tratamentul sarcinii extrauterine, complicațiile ce pot surveni în urma utilizării lui). Sunt arătate avantajele acestui preparat, care într-un șir de cazuri poate păstra funcția reproductivă. Sunt recomandate schemele internaționale de utilizare a metotrexatului, precum și un algoritm de conduită a pacientelor cu tablou clinic suspect pentru o sarcină extrauterină, algoritm bazat pe recomandările efectuate de mai multe centre.

Summary

The given article brings a modern literature review regarding the use of Metotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Here are shown the immediate and late results after the use of the given cytostatic drug, obtained by more clinics of gynecology. The authors offer us an extensive pharmacodynamic feature of the drug (the directions and the contraindications of it in the ectopic pregnancy treatment, the complications that can occur after its use). International regimens of the use of Metotrexate are recommended, as well as an algorithm of behavior in the case of a patient that presents with a suspected ectopic pregnancy, based on the recommendations of several medical centers.

Резюме

Данная статья представляет собой современный обзор литературы в отношении использования метотрексата в лечении внематочной беременности. Здесь показаны непосредственные и отдаленные результаты после использования данного цитостатика, которые были получены во многих клиниках гинекологии. Авторы предлагают обширную характеристику фармакодинамических особенностей препарата, указания и противопоказания его использования в лечении внематочной беременности, осложнения, которые могут возникнуть после его использования. Показаны преимущества этого препарата, назначение которого в ряде случаев может сохранить репродуктивную функцию. Приведены международные дозы схемы использования метотрексата, а также алгоритм поведения в случае пациента с клинической картиной с подозрением на внематочную беременность, основанные на рекомендациях приведенных несколькими медицинскими центрами.

ASPECTE PRACTICE DE CONDUITĂ A NAȘTERII PREMATURE

Gheorghe Paladi, acad., prof. univ.,
Uliana Tabuica, dr. în med., conf. univ.,
Aliona Bogdan, rezidentă;
Ludmila Fonariuc, rezidentă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Prematuritatea rămâne una dintre prioritățile obstetricii contemporane, fapt condiționat de multitudinea de complicații neonatale și maternelle, determinate de această patologie obstetricală. Nașterea prematură are un impact social deosebit, fiind, alături de malformațiile congenitale, cea mai importantă sursă de morbiditate și mortalitate neonatală, cu consecințe tardive grave [7]. Nașterea prematură este responsabilă de aproximativ 50% din mortalitatea perinatală, între 70-80% din mortalitatea neonatală timpurie, peste 65-75% (2/3) din mortalitatea infantilă, precum și de 40% din morbiditatea neonatală și 75% din decesele nou-născuților, care nu sunt determinate de defecte congenitale.

Incidența nașterii spontane premature este apreciată, în general, ca fiind în proporție de 10%, variind între 2,5% și 30%, în mod particular fiind dependentă de statutul socioeconomic al țării. Dar și în țările industrializate s-a constatat o creștere a ratei nașterilor premature în ultimul deceniu, aceasta fiind condiționată de o apreciere mai bună al vârstei de gestație, precum și de majorarea incidenței nașterilor multiple, în special după implementarea largă a tehnologiilor de reproducție asistată.

În Republica Moldova rata nașterilor premature rămâne stabilă pe parcursul ultimilor ani, atinând în 2010 nivelul de 4,8%.

Manifestările clinice ale nașterii premature sunt bine definite: contracții uterine regulate, schimbări anatomice ale colului uterin și – deseori primar – scurgerea prematură a lichidului amniotic [4, 7].

Progresul științei medicale în domeniile obstetricii și perinatologiei, bacteriologiei, farmacologiei au creat noi posibilități de a supraveghea în dinamică evoluția sarcinii, starea mamei și a fătului, pentru a interveni tempestiv atunci când prelungirea sarcinii reprezintă un risc major pentru mamă și făt [1]. În ultimii ani, au fost lansate noi concepții radical diferite de cele ale obstetricii clasice. Una dintre aceste concepții este necesitatea prelungirii sarcinii în caz de RPMP, aspectele legate de tactica de conduită a acestui contingent de gravide, prevenirea corioamnionitei, posibilitatea efectuării operației cezariene în caz de perioadă alchidiană îndelungată, inclusiv pe fond de corioamnionită incipientă [3, 5].

Succesele remarcabile obținute în îngrijirea copiilor născuți cu masă mică pesupun revizuirea tacticii obstetricale orientate spre prolongarea maximală a sarcinii, în funcție de nivelul echipării și calificării serviciului perinatal. În legătură cu aceasta este importantă definirea perioadei optime de prolongare a sarcinii în funcție de termenul de gestație, precum și de prezența indicațiilor pentru terminarea sarcinii [8]. Această tactică, după părerea multor autori, contribuie la nașterea copiilor cu o masă mai mare, la diminuarea mortalității perinatale, frecvenței patologiilor respiratorii grave fără a majora incidența infecțiilor intrauterine și a letalității. Tactica poate fi utilizată doar în staționarele obstetricale specializate și centre perinatale dotate cu secții de reanimare a nou-născutului [9].

Problema finisării nașterii pe cale operatorie în cazul sarcinii premature se decide individual [2]. Operația cezariană până la 30 de săptămâni de gestație se efectuează strict după indicații din partea mamei. În interesele fătului, la acești termeni intervenția operatorie este justificată la femeile cu o anamneză obstetricală complicată (infertilitate de durată, fertilizare in vitro, avort habitual), precum și în caz de evoluție complicată a travaliului în prezența pelvină sau în poziție incorectă (patologică) a fătului.

Scopul studiului a fost aprecierea tacticii optime de conduită și evaluarea indicatorilor perinatali în nașterile premature la termenele de gestație de 24-34 de săptămâni.

Material și metode

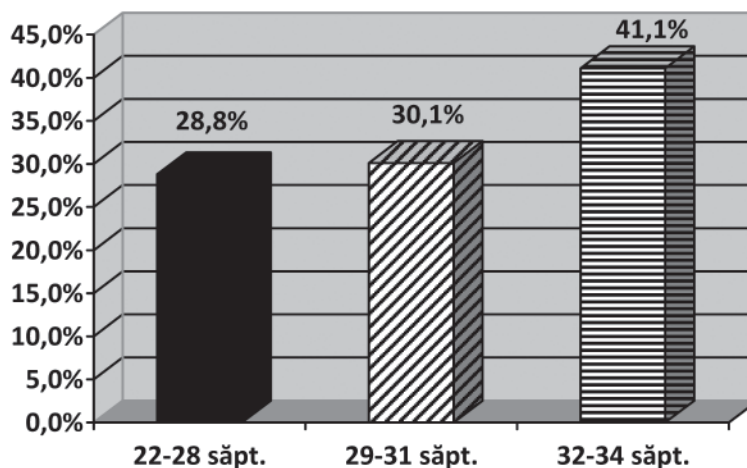
A fost efectuată o analiză retrospectivă a 328 de foi de observație ale pacientelor internate în secțiile obstetricale ale IMSP SCM nr. 1 (unde se concentrează toate nașterile premature din mun. Chișinău) cu naștere prematură la termenele de 22-34 săptămâni, în perioada 2009-2010.

Pacientele studiate au fost divizate în 3 loturi, în funcție de termenul sarcinii la care a survenit nașterea prematură: lot I – 94 femei cu termenul de gestație de 22-28 săptămâni, lotul II – 98 paciente cu termenul de 29-31 săptămâni și lotul III – 136 femei la 32-34 săptămâni, fiecare lot fiind divizat în 2 subloturi în raport de modalitatea nașterii: per vias naturalis sau prin operație cezariană.

Fișele medicale au fost analizate, iar rezultatele au fost colectate utilizând parametrii standardizați și o anchetă elaborată special. Indicii specifici evaluați au fost: tactica conduitei nașterii, modul nașterii, indicațiile pentru operația cezariană, greutatea nou-născuților, scorul Apgar la naștere, evaluarea perioadei neonatale timpurii, morbiditatea și mortalitatea neonatală. Analiza statistică s-a efectuat prin aprecierea mediei aritmetice, cu aplicarea testului Student (t).

Rezultatele studiului

În perioada 2009-2010, în IMSP SCM nr. 1 au fost internate 328 de paciente cu naștere prematură



Distribuția cazurilor conform termenului de gestație.

survenită la termenele de gestație de 22-34 săptămâni. Conform termenului de gestație cazurile au fost repartizate în trei grupe (vezi figura).

Vârsta medie a pacienților incluse în studiu a variat între 17 și 45 de ani, în medie constituind 28,7±9,52 ani. Sub 18 ani a fost 1 pacientă (0,3%), între 19 și 25 ani – 75 (22,95%), cu vârsta cuprinsă între 26 și 30 ani – 116 (35,5%), la 31-40 ani – 125 (38,05%), iar peste 40 ani – 11 (3,14%) femei.

Printre femeile incluse în studiu, primipare erau 190 (58,0±2,14%) gravide; multipare – 138 paciente (42,0±2,14%).

Anamneză obstetricală complicată s-a constatat la 195 (59,6%) de paciente, dintre care: 101 (30,7%) au avut un avort medical în anamneză, 43 (13,2%) – un avort spontan, sarcină stagnată – 11 (3,4%) femei. Infertilitate în anamneză au acuzat 27 (8,2%) femei. De menționat că la 5 paciente (1,6%) sarcina a fost obținută prin stimularea ovulației, iar la 22 (6,6%) – prin FIV.

Evoluția sarcinii actuale s-a complicat cu: iminență de întrerupere a sarcinii – 28 (8,5%), stări hipertensive – 40 (12,2%), dintre care HIS – 2,2%, HELP sindrom – 1,9%, preeclampsie – 7,2%, eclampsie – 0,9%. Infecția intrauterină a fost stabilită la 27 (8,2%) femei.

Patologia asociată sarcinii a fost repartizată în modul următor: patologie respiratorie – 8 (2,4%) femei, a sistemului cardiovascular – 26 (7,8%), renală – 24 (7,3%), a sistemului genital (miom uterin, chisturi ovariene etc.) – 30 (9,1%). Anemia feriprivă a fost stabilită la 16 (4,7%) paciente.

De menționat că 134 (40,8%) de paciente cu naștere prematură au fost internate de la domiciliu, 181 (55,3%) – din secția de patologie a sarcinii și 13 (3,9%) femei – din secția de reanimare și terapie intensivă. Așadar, la fiecare a doua femeie au fost neglijate semnele de iminență a nașterii premature, acestea fiind internate direct în sala de naștere, fără a li se aplica gluco-corticoidoterapia, iar la celelalte s-au efectuat tentative de prelungire a sarcinii prin aplicarea tratamentului tocolitic. Astfel, doza deplină de de-

xametazon (24 mg) a fost administrată la 171 (52,3%) paciente, parțială – la 37 (11,4%), iar la 120 (36,3%) paciente nu s-a efectuat profilaxia SDR.

La repartizarea cazurilor conform prezentației intruterine a fătului s-a stabilit că în 59 (18%) cazuri feții erau în prezentație pelvină, transversă – 15 (4,6%) și în 1 (0,3%) caz – poziție instabilă a fătului. Frecvența înaltă a pozițiilor vicioase ale fătului în cavitatea uterină este caracteristică pentru nașterile premature.

În funcție de modalitatea de realizare a nașterii, cazurile au fost repartizate în modul următor: per vias naturalis au născut 221 (67,4%) femei, prin operație cezariană (OC) – 107 (32,6%) paciente cu naștere prematură, dintre care 19 (4,7%) – planificat, 88 (28,3%) – urgente.

Repartizarea cazurilor în conformitate cu modalitatea de finalizare a sarcinii și termene este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartizarea cazurilor de naștere prematură incluse în studiu în conformitate cu modalitatea de finalizare a sarcinii

Termen de gestație	PVN (221 cazuri)	OC urgentă (88 cazuri)	OC de plan (19 cazuri)
22-28 săpt. (92 paciente)	72 (21,6%)	18 (20,5%)	-
29-31 săpt. (96 paciente)	72 (32,6%)	24 (27,2%)	6 (31,6%)
32-34 săpt. (131 paciente)	77 (34,8%)	46 (52,3%)	13 (68,4%)

Masa nou-născuților la naștere a fost repartizată în modul următor: 500-699 g – 31 (9,5%), 700-899 g – 25 (7,6%), 900-1000 g – 29 (8,9%), 1001-1500 g – 80 (24,4%), 1501-2000 g – 123 (37,6%) și peste 2000 g – 39 (12%) nou-născuți. Astfel, cu masă extrem de joasă (500-1000 g) s-au născut 85 (26%) copii, cu masă joasă (1000-2000 g) – 204 (61,8%) nou-născuți.

Tabelul 2

Mortalitatea perinatală în naşterile premature în funcţie de modalitatea naşterii şi termenele de gestaţie

Termen Modalitate	PVN (n=221)	OC de plan (n=19)	OC urgentă (n=88)	Total mortalitate perinatală
22-28 săpt. (92 pacien- te)	45 (489,1‰)	1 (10,9‰)	10 (108,7‰)	56 (608,7‰)
Antenatal	10	-	3	
Intranatal	2	-	-	
Neonatal	33	1	7	
29-31 săpt. (96 pacien- te)	19 (197,9‰)	2 (20,8‰)	4 (41,6‰)	25 (260,4‰)
Antenatal	9	-	-	
Intranatal	-	-	-	
Neonatal	10	2	4	
32-34 săpt. (131 paci- ente)	13 (99,32‰)	1 (7,6‰)	11 (83,9‰)	25 (190,8‰)
Antenatal	5	-	-	
Intranatal	-	-	-	
Neonatal	8	1	11	
	77 (348,2‰)	4 (210,1‰)	25 (284,1‰)	106 (323,2‰)

Vii s-au născut 287 copii (87,5%), mortinatalitatea constituind 41 (125‰) copii, dintre care 39 – antenatal și 2 – intranatal.

Un aspect controversat până la moment este oportunitatea efectuării operației cezariene în nașterea prematură și efectul ei asupra indicatorilor perinatali la această categorie de parturiente.

Starea nou-născuților vii a fost apreciată conform scorului Apgar în modul următor: 1-3 puncte – 27 (8,2%) copii, 4-6 puncte – 260 (79,3%).

De menționat că 192 (58,5%) nou-născuți erau de sex masculin, fetele fiind 136 (41,5%). Aceste date sunt în corelație cu datele literaturii care denotă că în pierderile perinatale, în general, și în nașterile premature, în particular, prevalează feții de sex masculin [6].

Rezultatele studiului nostru au demonstrat un nivel înalt al mortalității perinatale, care a constituit 112 cazuri (341,5‰), o pondere considerabilă (41 cazuri, 125‰) revenind mortalității antenale, mortalitatea neonatală timpurie fiind responsabilă de 64 cazuri, cea tardivă – de 7 cazuri. Astfel, după naștere au decedat 71 nou-născuții sau 216,5‰. Repartizarea cazurilor de mortalitate perinatală în raport cu termenul de gestație și modalitatea de finisare a nașterii este prezentată în *tabelul 2*.

Astfel, din tabel reiese că rata operației cezariene este înaltă, ponderea maximă revine operației cezariene de urgență, indicațiile fiind de urgență majoră (decolare prematură de placentă normal inserată, preeclampsie/eclampsie, prezentația transversă a fătului, corioamnionita). Anume aceste momente și explică nivelul sporit al mortalității perinatale în acest grup de paciente. Operația cezariena este o metodă mai protectivă pentru fătul prematur, efectuarea ei fiind privită și prin prisma termenului de gestație. Până la termenul de 28 de săpt. aceasta trebuie efectuată doar la indicații din partea mamei, șansele de supraviețuire

ale fătului fiind practic egale, indiferent de metoda de finisare a sarcinii.

Reieșind din cele expuse mai sus, putem face unele concluzii:

1. Progresul tehnico-științific în domeniul medicinei, inclusiv al obstetricii, ne permite astăzi să revedem unele postulate ale obstetricii clasice, printre care și conduita sarcinii și nașterii premature, în special în caz de RPMP.

2. Nașterile extrem de premature (între 22 și 28 săptămâni) dețin o pondere considerabilă (28,8%) în structura nașterilor premature (până la 34 săpt.), fapt ce determină un nivel înalt al mortalității perinatale printre prematuri (323,2‰).

3. Rezultatele studiului au constatat lipsa unei tactici unificate de conduită a nașterilor premature (internarea timpurie în staționar a femeilor cu iminență de naștere prematură, lipsa sau insuficiența tratamentului cu glucocorticoizi), conduita travaliului prematur.

4. Operația cezariană efectuată la termenele de 29-31 de săptămâni este mai indicată pentru făt, comparativ cu nașterea pe cale naturală, rezultatele perinatale fiind mai favorabile. Chiar fiind efectuată în majoritatea cazurilor după indicații urgente (decolarea prematură de placentă normal inserată, semne de suferință intrauterină a fătului, preeclampsie/eclampsie), mortalitatea perinatală a fost mai joasă (271,0‰) comparativ cu nașterea pe cale vaginală (348,2‰).

Bibliografie

1. Anotayanonth S., Subhedhar N.V., Neiloson I.P et al., *Betamimetics for inhibiting preterm labour*. Cochrane Database Syst. Rev., 2004, p. 4.
2. Barrett J.M., Boehm F.M., Vaughn W.K., *The effect of type of delivery on perinatal outcome in singletons infants of birth weight of 1000g or less*. JAMA, 1993; 250: 625-631.

3. Grisar-Granovsky S. et al., *Cesarean section is not protective against adverse neurological outcome in survivors of preterm delivery due to overt horioamnionitis*. J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2003; 13(5):323-327.

4. Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J., *Predictors of preterm birth*. Int. J. Gynaecol. Obstet., 2006; 94: 5-11.

5. Leiman and al. *PPROM is there an optimal gestational age of delivery?* Obstet. gynecol., 2005; 105: 12-17.

6. Melamed N. et al., *Fetal gender and pregnancy outcome*. J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010; 23 (4): 338-344.

7. Romero R., Espinoza J., Kusanovici J. et al., *The preterm parturition syndrome*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 2006; 113: 17-42.

8. Simhan H. and al., *PPROM diagnosis evaluation and management strategies*. Br J Obstetrics and Gynecology, 2005; 112 (suppl): 32-37.

9. Slattery M.M., Morrison J.J., *Preterm delivery*. Lancet, 2002; 360: 1489-1497.

Rezumat

Prematuritatea este una dintre problemele nesoluționate ale obstetricii contemporane, condiționată de multitudinea de complicații neonatale și maternelle posibile. În acest articol sunt prezentate rezultatele unui studiu retrospectiv a 328 de cazuri de nașteri premature (24-34 săpt.) la femeile internate în anii 2009-2010 în IMSP SCM nr. 1. Au fost descrise aspectele obstetricale ale acestei complicații (vârsta maternă, anamneza obstetrical-ginecologică), particularitățile evoluției sarcinii, un loc aparte fiind atribuit modalității de rezolvare a sarcinii și corelației ei cu rezultatele perinatale. Rezultatele studiului au constatat rolul protector al cezarienei asupra fătului, în special în termene de 29-32 săptămâni.

Summary

Preterm labour remains one of the unresolved problems of obstetrics, in most cases aggravates the evolution of the pregnancy and labor with severe repercussions on the fetus. In this paper are presented the results of retrospective study on 328 cases of preterm birth (24-34 weeks) hospitalized in Municipal Clinical Hospital nr. 1 in 2009-2010. The aim of the study was to determine the optimal method of birth management, evaluating the cesarean section performance in decrease of perinatal mortality. The cesarean section performed at 29-32 weeks of gestation is more favorable for the fetus vs. natural delivery.

Резюме

Преждевременные роды остаются одной из нерешенных проблем акушерства, в большинстве случаев отягощая течение беременности и родов с серьезными последствиями для новорожденного. В статье представлены результаты ретроспективного исследования, которое включило 328 женщин с преждевременными родами (до 34 недель), госпитализированных в ГКБ №1 гор. Кишинэу в 2009-2010 гг. Целью исследования стало определение оптимального метода ведения родов, оценка возможностей кесарева сечения в улуч-

шении перинатальных показателей. Был сделан вывод, что данная операция, произведенная при преждевременных родах в сроках 29-32 недели является более щадящей для плода в сравнении с родами через естественные родовые пути.

CONDUITA SARCINII ȘI MODALITATEA DE A NAȘTE LA GRAVIDELE CU RUPE-REA PRENATALĂ A MEMBRANELOR AMNIOTICE ÎN TERMENE DE GESTAȚIE PÂNĂ LA 28 DE SĂPTĂMÂNI

Gheorghe Paladi, prof. univ., academician,
Aliona Bogdan, rezidentă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Nașterea prematură continuă să fie una dintre cele mai mari provocări pentru disciplina obstetricală și medicina perinatală. Copilul prematur reprezintă o traumă atât pentru întreaga familie, cât și pentru societate, luând în considerație cheltuielile enorme pentru îngrijirea lui. Centrele de perinatologie europene estimează aceste cheltuieli la 2000 de dolari zilnic [1, 10, 11].

Rezultatele obținute de mai mulți autori în ultimii ani în diferite țări și regiuni ale lumii arată că, în pofida progresului tehnico-științific în domeniul medicinei, rata copiilor născuți prematur nu are tendință de scădere, menținându-se între 10 și 12%, cu o creștere mai sporită în țările în curs de dezvoltare [2, 6, 12].

Această situație poate fi explicată prin faptul că pe parcursul ultimelor decenii s-au acumulat o mulțime de factori, atât medicali, cât și sociali, care contribuie la înrăutățirea sănătății reproductive. Putem constata totuși că schimbările pozitive din ultimele decenii, atât în aspect organizatoric, cât și terapeutic, în domeniul protejării sănătății mamei și copilului au dus la scăderea mortalității perinatale, infantile, inclusiv în rândurile copiilor prematuri [7].

Datele demografice bazate pe statisticile oficiale arată că anual în lume se nasc 22 milioane de copii prematuri, dintre care 1 mil. 100 mii cu masa extrem de mică (500-1000 g). Până în anii '80 ai sec. XX, acești copii erau apreciați drept neviabili și nu erau incluși în statisticile oficiale. Progresul științific și implementarea noilor tehnologii în domeniul obstetricii, organizarea centrelor de perinatologie și înzestrarea lor cu aparataj performant de îngrijire a prematurilor au dus la o viabilitate sporită printre copiii născuți cu greutatea extrem de mică – 500-1000 g. Aceste rezultate încurajatoare au servit drept motiv ca după anii '80 acești copii să fie incluși în

statisticile oficiale ale multor țări europene industrial dezvoltate [9, 10, 17].

La recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, începând cu 1.01.2008, printr-un ordin special, a luat decizia ca toți copiii născuți morți sau vii începând cu termenul de gestație de 22 de săptămâni și greutatea la naștere >500 g să fie incluși în statistica oficială [13, 18].

Un subiect important care este pe larg supus discuțiilor atât în literatura contemporană, cât și la diferite foruri științifice este problema conduitei gravidelor și a nașterilor cu ruperea prenatală a pungii amniotice pretermen, îndeosebi dacă această complicație survine între 22 și 28 de săptămâni de gestație [2, 5, 13, 14].

Apele amniotice în calitate de produs biologic constituie mediul ambiant al fătului, creând condiții favorabile pentru dezvoltarea normală a lui, protejându-l de infecția ascendentă, de traumatismele externe, menținând temperatura constantă, permițând acomodarea fătului la cavitatea uterină, funcționând drept rezervor de substanțe nutritive pentru dezvoltarea lui [5, 8].

Începutul travaliului după ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) depinde de termenul de gestație la care aceasta s-a produs, de volumul lichidului amniotic pierdut și de intervalul alichidian. Cu cât este mai mic termenul de gestație la momentul RPPA, cu atât mai îndelungată poate fi perioada de latență. Șansele supraviețuirii copilului depind în mare măsură de greutatea la naștere și de vârsta gestațională [8, 10].

Astăzi se discută pe larg folosirea tacticii expectative în caz de rupere prenatală a pungii amniotice pretermen și prelungirea sarcinii până la 33-34 de săptămâni de gestație [5, 8].

Unii autori consideră prelungirea sarcinii cu RPPA un factor de risc pentru complicații infecțioase, alții argumentează rolul profilactic al antibioterapiei. Îmbunătățirea posibilităților îngrijirii perinatale, schimbările pozitive în regimul sanitar-epidemic al maternităților, conduita rațională a procesului de naștere, folosirea noilor antibiotice cu spectru larg de acțiune au contribuit la micșorarea ratei complicațiilor infecțioase puierperale [5, 8]. Condițiile moderne create azi în maternități exclud, în general, transmiterea infecțiilor de contagiune. Drept urmare, statisticile medicale ale țărilor dezvoltate, cu asistență obstetricală de calitate, nu mai înregistrează decese materne prin infecție sau această cauză ocupă un loc neînsemnat în structura mortalității materne și perinatale [8]. Majoritatea autorilor sunt de părerea că principala cauză ce poate favoriza apariția infecției este RPPA [14].

Este demonstrată corelația dintre infecția ascendentă din tractul genital inferior și RPPA. Astăzi medicul obstetrician se află în fața unei dileme în luarea deciziei corecte, care să fie atât în interesul mamei, cât și a fătului în caz de perioadă alichidiană îndelungată [8, 20].

Conform datelor unor autori, în caz de prezență a infecției intrauterine, nașterea spontană de obicei se declanșează în decurs de 3-5 zile după scurgerea lichidului amniotic; în caz de lipsă a infecției, sarcina poate fi prelungită timp de câteva săptămâni [20, 23].

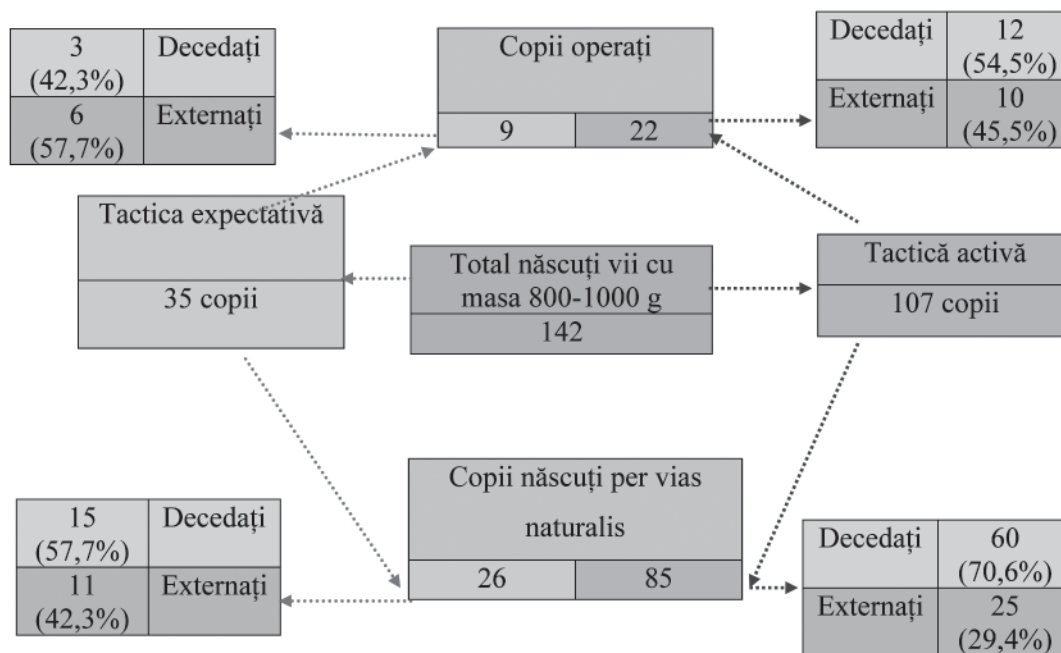
Progresul științei medicale în domeniul obstetricii și perinatologiei, bacteriologiei, farmacologiei au creat noi posibilități de a supraveghea în dinamică evoluția sarcinii, starea mamei și a fătului, pentru a interveni la momentul oportun atunci când prelungirea sarcinii este un risc major pentru mamă și făt [1, 25].

În ultimii ani au fost lansate noi concepții radical diferite de cele ale obstetricii clasice. Una dintre aceste concepții este necesitatea prelungirii sarcinii în caz de RPPA, aspectele legate de tactica de conduită a acestui contingent de gravide, prevenirea corioamniotitei, posibilitatea efectuării cezarienei în caz de perioadă alichidiană îndelungată, inclusiv pe fond de corioamniotită incipientă. Alegerea unei tactici obstetricale de conduită a sarcinii și nașterii cu RPPA până în prezent rămâne una dintre cele mai complicate și nesoluționate probleme [5, 8, 20].

Succesele remarcabile obținute în îngrijirea copiilor cu masă extrem de mică presupun revizuirea tacticii obstetricale, orientate spre prelungirea maximală a sarcinii, în funcție de nivelul echipării și calificării serviciului perinatal. În legătură cu aceasta, este importantă definirea perioadei optime de prelungire a sarcinii în funcție de termenul de gestație, precum și de prezența indicațiilor pentru finisarea sarcinii. Această tactică, după părerea multor autori, contribuie la nașterea copiilor cu o masă mai mare, la diminuarea mortalității perinatale, a frecvenței patologiei respiratorii grave, fără a majora incidența infecțiilor intrauterine și a letalității din cauze neinfecțioase. Ea poate fi utilizată în staționarele obstetricale specializate și centre perinatale dotate cu secții de reanimare și terapie intensivă a nou-născuților [18, 19].

Pe parcursul ultimilor 4 ani (2008-2011), noi am studiat incidența copiilor născuți cu masa extrem de mică (500-1000 g), între termenele de gestație 22 și 28 de săptămâni. Au fost studiate rezultatele perinatale în funcție de conduita sarcinii, tactica activă sau expectativă la gravidele la aceste termene de gestație cu ruperea prenatală a membranelor amniotice pretermen, precum și în funcție de modalitatea de naștere (per vias naturalis sau prin cezariană).

Viabilitatea copiilor născuți de la gravide cu ruperea prenatală a membranelor amniotice până la 28 de săptămâni de gestație în funcție de conduita sarcinii și modalitatea de naștere



Rezultatele studiului nostru au arătat că din 681 de copii născuți cu masa extrem de mică (500-1000 g), s-au născut vii 412, dintre care 239 au decedat în perioada neonatală timpurie, 79 – în perioada neonatală tardivă, au supraviețuit 94, care au fost externați la domiciliu. Rata supraviețuirii a constituit deci 22,8%, acest indicator fiind de 3 ori mai scăzut decât în țările europene [12, 13].

Unei analize mai ample au fost supuși 142 de copii cu greutatea 800-1000 g. Au fost relevate datele anamnestice, cu evidențierea stării somatice generale și obstetrical-ginecologice (paritate, numărul de avorturi, sarcini stagnante, nașteri premature în anamneză, prezența infecției condiționate, ruperea prematură a pungii amniotice). Vârsta medie a gravidelor a fost de 27+1,2 ani.

Toți copiii născuți cu greutatea 800-1000 g au fost repartizați în 2 loturi.

I lot de studiu a inclus 35 de copii născuți de la mamele conduita cărora, după ruperea prenatală a pungii amniotice, a fost expectativă, și lotul II de studiu – 107 cu conduita activă.

Lotul I, la rândul său, a fost subdivizat în subplotul A, care a cuprins 9 copii născuți prin cezariană, și subplotul B – 26 copii născuți per vias naturalis.

Lotul II a fost subdivizat în 2 subploturi conform acelorlași criterii. În acest lot au fost incluși 107 copii, dintre care 85 născuți per vias naturalis și 22 – prin cezariană (vezi schema).

Durata medie a perioadei alichidiene în cazul folosirii tacticii expectative și finalizarea nașterii per vias naturalis a fost de 96 de ore, în cazul operației cezariene aceasta a constituit 137 de ore.

Conduita activă a nașterii, atât pe cale vaginală, cât și prin cezariană în cazul ruperii premature a pungii amniotice, a fost condiționată de debutul travaliului, prezența infecțiilor, suferința intrauterină a fătului, incompatibilitate după Rh, patologia somatică a gravidei și complicațiile evoluției sarcinii: preeclampsia, patologia placentei, situs incorect al fătului. În lipsa acestor complicații atât la gravidă, cât și la făt, preferința a fost dată tacticii expectative.

Din 142 nou-născuți cu greutatea 800-1000 g, au supraviețuit și au fost externați la domiciliu 52 de copii, ceea ce constituie 36,6%.

Trebuie remarcat faptul că rata supraviețuirii în rândurile copiilor operați a fost mai înaltă decât a celor născuți per vias naturalis, atât în lotul copiilor născuți de la mame cu ruperea prenatală a membranelor amniotice pretermen (57,7% vs 42,3%), cât și în cel cu conduita activă (45,5% vs 29,4%). De asemenea, în cazul prelungirii sarcinii prin aplicarea tacticii expectative, au fost înregistrate rezultate mai bune comparativ cu tactica activă până la termenul de 28 de săptămâni, aceasta constituind 57,7% vs 45,5% în cazul finalizării sarcinii prin cezariană și 42,3% vs 29,4% în cazul nașterii vaginale (vezi schema).

Cercetările clinice și patomorfologice demonstrează că în majoritatea cazurilor corioamnionita apare în primele ore după ruperea pungii amniotice. Corioamnionita nu este o contraindicație pentru efectuarea cezarienei [3, 14].

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că folosirea tacticii expectative și a cezarienei duce la

sporirea viabilității copiilor născuți cu masa extrem de mică (500-1000 g), dar poate fi aplicată numai în maternitățile de nivelul III, cu prezența unui centru perinatologic înzestrat cu secție de reanimare și terapie intensivă. Considerăm că rezultatele reflectate în studiul nostru sunt preliminară și este necesară studierea de mai departe a acestei probleme, cu scopul de a optimiza metoda de conduită a sarcinilor complicate cu ruperea prenatală a membranelor amniotice pretermen.

Bibliografie

1. Baud O., Zupan V., Lacaze-Masmonteil T., Audibert F., Shojaei T., Thebaud B., Ville Y., *The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants*. Br. J. Obstet. Gynecol., 2000, 107: 877-884.
2. Barrett J.M., Boehm F.M., Vaughn W.K., *The effect of type of delivery on perinatal outcome in singleton infants of birth weight of 1000g or less*. JAMA, 1993; 250: 625-631.
3. Grisar-Granovsky S. et al., *Cesarean section is not protective against adverse neurological outcome in survivors of preterm delivery due to overt horioamnionitis*. J Matern Fetal Neonatal Med., 2003; 13(5):323-327.
4. Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J., *Predictors of preterm birth*. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 94: 5-11.
5. Leiman et al., *PPROM is there an optimal gestational age of delivery?* Obstet. gynecol., 2005; 105: 112-117.
6. Melamed N. et al., *Fetal gender and pregnancy outcome*. J. Matern. Fetal Neonatal Med., 2010; 23 (4): 338-344.
7. Romero R., Espinoza J., Kusanovici J. et al., *The preterm parturition syndrome*, Br. J. Obstet. Gynaecol., 2006; 113: 17-42.
8. Simhan H. and al., *PPROM diagnosis evaluation and management strategies*. Br. J. Obstetrics and Gynecology, 2005; 112 (suppl): 32-37.
9. Slattery M.M., Morrison J.J., *Preterm delivery*. Lancet, 2002; 360: 1489-1497.
10. Bibby E., Stewart A., *The epidemiology of preterm birth*. Neuro. Endocrinol. Lett., 2004; 25: 43-47.
11. Crowley P. *Prophylactic corticosteroids for preterm birth*. Database of systematic reviews. The Cochrane Library, issue 1, 2001.
12. Gh. Paladi, U. Tabuica, Iu. Dondiuc, A. Bogdan, *Aspecte obstetricale ale mortalității perinatale la copiii născuți cu masa sub 1000 g*. Anale Științifice, 2009, p. 34-37.
13. Gh. Paladi, O. Cernetchi, U. Tabuica, A. Bogdan. *Pierderile perinatale printre copii născuți cu masa extrem de mică (500-1000 g)*. Conferința Științifică Internațională „Procese Sociodemografice în Societatea Contemporană”. Octombrie 2009, Chișinău.
14. Ilciuc I., Buza A. *Evaluarea morbidității neurologice la nou-născuți prematuri și la termen cu*

infecție intrauterină. Materialele Conferinței științifico-practice “Actualități în europediatrie și reabilitarea copiilor cu dizabilități neuropsihice” (cu participare internațională). Chișinău, 2007, p. 3-10.

15. Krymko H., Bashiri A., Smolin A., Scheiner E., Bar-David J. et al., *Risk factors for recurrent preterm delivery*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2004, 113 (2): 160-163.

16. Kusuda S. et al., *Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan*. Pediatrics, 2006; 118: 1130-1138.

17. Stratulat P. *Evaluarea situației demografice în Republica Moldova: structura, factorii de risc, tendințe și perspective*. Materialele Congresului al V-lea al pediatriilor și neonatologilor din RM (cu participare internațională); octombrie 2009; p. 8-17.

18. Stratulat P., *Situația actuală în asistența perinatală și problemele existente în asistența mamei și copilului*. Buletin de perinatologie, 2008; 4 (40): 3-11.

19. Supliment la Ghidul C Național de Perinatologie. *Protocoloale de îngrijire și tratament în obstetrică și neonatologie* (destinat medicilor obstetricieni, neonatologi și medicilor de familie). Vol. 3, Chișinău, 2007.

20. Nir Melamed, Avi Ben-Haroush, Joseph Pardo, Rony Chen, *Expectant management in preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age?* AJOG, 2011; p.48 e1-e8.

21. Кулаков В., Вихляева Е., Николаева Е., *Современные тенденции в репродуктивном поведении женщин в странах Восточной Европы*. Акушерство и Гинекология, 2001; 4: 11-15.

22. Макаров О., Ганковская Л., Бахарева И., *Профилактика и ведение невынашивания беременности и преждевременных родов*, Акушерство и Гинекология, 2008; 5: 19-23.

23. Радзинский В., Костин И., *Преждевременные роды*. Акушерство и Гинекология, 2009; 4: 16.

24. Сидельникова В., Антонов А., *Преждевременные роды. Недоношенный ребенок*. Москва, 2006.

25. Яцык Г., Бомбардинова Е., Харитоновна Н., *Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела*. Вестник РАМН, 2008, 12:41-44.

Rezumat

Acest studiu a avut drept scop aprecierea viabilității copiilor născuți cu masa extrem de mică (800-1000 g) în funcție de tactica de conduită a sarcinii și modalitatea de finisare a nașterii. Rezultatele studiului au arătat că folosirea tacticii expectative, cu scopul prelungirii sarcinii în caz de rupere prenatală a membranelor amniotice pretermen, poate oferi rezultate mai bune privind viabilitatea nou-născuților, în comparație cu tactica activă. Cezariana efectuată după perioada alichidiană îndelungată și în prezența corioamnionitei a avut rezultate mai bune în ceea ce privește supraviețuirea copiilor și nu au fost înregistrate complicații septico-purulente.

Summary

This work presents the results of a study aimed at assessing the degree of survival of children with extremely low birth weight at less than 28 weeks of gestation, depending of the delivery method and the length of the latency period in pregnant women with preterm rupture of membranes. The results showed that the survival rate of infants in the group of pregnant women with expectant management was higher than among women where active tactic was used. Cesarean section performed in women with a long latency period and the presence of chorioamnionitis does not complicate the postoperative course, survival of children in operated women being higher than among women whose children were delivered vaginally.

Резюме

Работа посвящена преждевременным родам и выживаемости детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (800-1000 г) при сроке беременности менее 28 недель с преждевременным разрывом околоплодных оболочек в зависимости от тактики ведения беременности и от метода родоразрешения. Полученные результаты показали, что выживаемость новорожденных в группе беременных с выжидательной тактикой оказалась выше, чем в группе женщин где была использована активная тактика. Кесарево сечение у женщин с длительным периодом преждевременного разрыва плодных оболочек и наличием хориоамнионита не осложнило течение послеоперационного периода, выживаемость детей среди оперированных женщин оказалась выше чем среди женщин, дети которых родились через естественные родовые пути. Эти приведенные результаты требуют дальнейшего изучения в плане усовершенствования тактики ведения беременных с преждевременным излитием околоплодных вод.

FORMAȚIUNILE NEOPLAZICE ALE ORGANELOR GENITALE INTERNE LA FETE

Eva Gudumac, academician, dr. hab. în med.,
prof. univ., Om emerit, *Irina Livșiț*, chirurg-
pediatru, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP
ICȘDOSMC, Centrul Național Științifico-
Practic de Chirurgie Pediatrică
„Acad. N. Gheorghiu”

Introducere

Tumorile organelor genitale la fete alcătuiesc aproximativ 1% din toate tumorile. Frecvența tumorilor și formațiunilor tumorale a ovarelor în structura morbidității ginecologice a copiilor și adolescenților este de 1% – 4,6%. Formațiunile tumorale ale organelor genitale interne pot apărea la orice vârstă, înce-

pând de la perioada intrauterină. Aceste afecțiuni la copii ocupă după frecvență locul 4, după tumorile sistemului nervos central, ale sistemului osos și rinichi. Mai frecvent se depistează formațiunile tumorale ale anexelor uterine (40-50%). Simptomatologia lor este redusă. Simptomul dominant care aduce copilul la medic este mărirea abdomenului în dimensiuni și asimetria lui. Dacă tumora este mare, ea poate comprima organele învecinate și provoacă dereglări de micție și defecație. Vomele și durerile apar la asocierea complicațiilor.

Chistul folicular este o formațiune benignă retențională sau, cu alte cuvinte, un chist funcțional, care apare în dereglările hipotalamo-hipofizare a funcției ovarelor. În aceste formațiuni nu există creșterea blastomatoasă adevărată, dar cresc din cauza acumulării secretului, care se numește lichid folicular. În 50% din cazuri se determină în utero la făt.

Chistul paraovarian este un chist retențial, care provine din paraooforon, cu dimensiuni de la 0,5-1 cm până la 30 cm, de formă sferică sau ovoidă, nedureroasă la palpația bimanuală, cu mobilitate limitată din cauza localizării intraligamentare. Ovarul nu este implicat și este situat în partea de jos a chistului, trompa uterină fiind întinsă pe suprafața chistului. Este o formațiune unicamerală, cu pereți foarte subțiri, umplută cu lichid luminos, transparent-seros.

Tumora herminogenă este tipică pentru copii, alcătuiește 3% din toate tumorile maligne la copii, se dezvoltă din celulele germinale primar, care sunt capabile de a dezvolta teratoame. Există două incidente de vârf: până la 2 ani, cu o scădere la 6 ani, și la 13-14 ani de viață. Are o consistență groasă, suprafață inegală, cu diametru de aproximativ 20 cm. Se localizează în spațiul retrouterin, în 1/3 de cazuri se localizează bilateral, crește relativ rapid.

Teratomul matur ovarian se formează din rudimentul țesutului embrionar și conține toate cele trei structuri germinale. Acestea pot fi bilaterale, dar mai des unilaterale, creșterea este lentă. Vârsta medie a fetelor afectate este de 13 ani. Formațiunea are o capsulă groasă, suprafața interioară are un tubercul dermoid și conține: grăsime, oase, rudimentele ochiului, cartilajul urechii, păr, dinți, rar țesut tiroidian. Diametrul este de aproximativ 8 cm.

Tumora din sinusul endodermal se dezvoltă din stroma gonadelor embrionare, pot secreta hormoni sexuali, mai des se dezvoltă unilateral, are consistență moale cu zone hemoragice și chisturi mucoase, diametru de aproximativ 10 cm.

Carcinomul ovarian embrional este cea mai imatură tumoră din toate tumorile germinocelulare. Are diferite dimensiuni, consistența neomogenă. Morbiditatea este relativă. Apare rar, preponderent la copii și adolescenți. Formațiunea nu este întotdeauna încapsulată. Metastazează pe cale limfogenă și hematogenă. Mai frecvent se dezvoltă unilateral. Se caracterizează prin evoluție rapidă și agresivă.

Diagnosticul diferențial se va face:

- cu apendicita acută, infiltratul apendicular, ocluzia intestinală, apoplexia ovariană;
- în perioada de pubertate precoce, în special la cei cu tip heterosexual, la cei cu disfuncție congenitală a suprarenalelor, cu tumori suprarenale;
- la pubertate precoce de tip izosexual, cu asocierea unei formațiuni tumorale a creierului;
- este necesar de a diferenția formațiunile funcționale de alte tipuri de tumori ale ovarelor.

Complicațiile chistului ovarian:

- torsiune, necroză, supurare, hemoragie, erupție în cavitatea abdominală și, ca urmare – dezvoltarea clinicii de abdomen acut;
- autoamputare;
- comprimarea organelor învecinate și, ca urmare – dezvoltarea clinicii de retenție acută de urină, coprostază sau ocluzie intestinală.

Cazul 1. Pacientul A. cu vârsta de 9 ani 5 luni, s-a adresat la spitalul raional cu plângeri de dureri abdominale, constipații. La examinarea ultrasonografică a fost suspectată o formațiune tumorală a bazinului mic și copilul a fost îndreptat la CNŞPCP „Acad. N. Gheorghiu”. Din anamneză este cunoscut că copilul este bolnav de aproximativ o săptămână, când au apărut dureri abdominale în etajul inferior, mai pronunțat după alimentație. Copilul se internează cu stare generală medie, cu tegumentele roz-palide, abdomen mărit în dimensiuni în etajul inferior, la palpare moale, indolor, se determină o formațiune gigantă care se extinde de la ombilic (figura 1).



Figura 1. Pacientul A.

Grupa de sânge – AB(IV), Rh (+).

Hemograma: hemoglobină – 74 g/l; eritrocite – 2,4; hematocrită – 0,88; leucocite – 4,8; nesegmentate – 14; segmentate – 46; eozinofile – 7; limfocite – 32; monocite – 1; VSH – 50, trombocite – 196, timpul coagulării – 4³⁵⁻⁴⁴.

Biochimia sângelui: proteina totală – 69,8g/l; ureea – 2,9; bilirubina – 8,4-0-8,4; K – 4,14; Na – 132; Ca – 2,07; ALT – 2,4; AST – 1,9.

Ecografia abdominală: ficatul lobul drept 99 mm, lobul stâng 36 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie; vena portă 5 mm; vezica biliară contractată; pancreasul 10x11x10 mm; splina 91 mm., omogenă. În proiecția bazinului mic se determină o formațiune de 142x124 mm, cu contur clar, ecogenitate crescută, cu puțin lichid. **CONCLUZIE.** Ecografic nu se exclude o formațiune de volum a bazinului mic.

Tomografia computerizată a bazinului mic: în bazinul mic se evidențiază o tumoare gigantă 111x99x130 mm, cu structura neomogenă, densitatea variază între 25 și 30 UH. Intestinele sunt deplasate lateral de tumoră. **CONCLUZIE.** Aspect TC de tumoare gigantă a bazinului mic (figura 2).

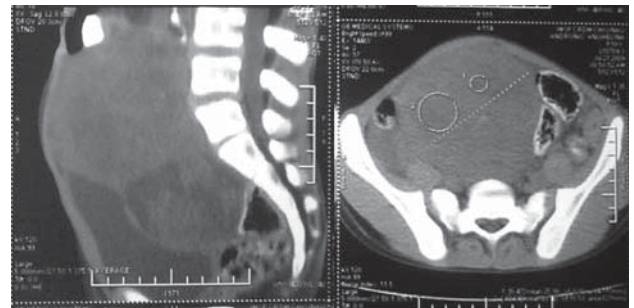


Figura 2. TC a bolnavului A.

După o pregătire preoperatorie generală, copilul a fost supus intervenției chirurgicale sub anestezie generală. După prelucrarea preoperatorie a câmpului s-a efectuat incizie liniară transrectală pe dreapta: peritoneul îngroșat, edemat, tumefiat. La deschiderea peritoneului s-au eliminat aproximativ 300 ml de lichid seros-hemoragic. La revizia organelor bazinului mic a fost depistată o formațiune care a fost exteriorizată. S-a constatat că formațiunea provine din ovarul drept și concrește trompa uterină dreaptă până la unghiul uterin (figura 3a). Tumora de formă neregulată, cu suprafața bazilată, încapsulată cu rețea abundentă de vase sangvine, consistența neuniformă cu dimensiuni de aproximativ 140x120x100 mm (figura 3b). A fost practicată înlăturarea tumorii în bloc cu trompa până

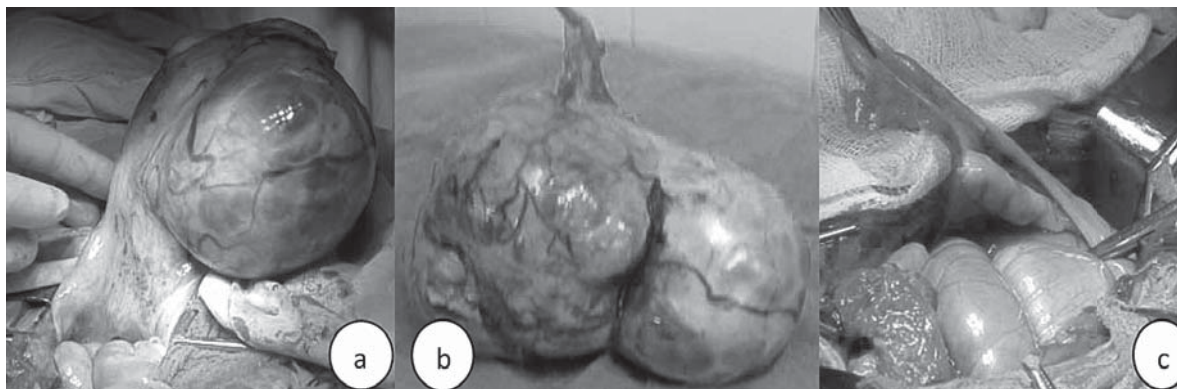


Figura 3. Imagini intraoperatorii ale bolnavului A.

la unghiul uterin. Ovarul contralateral – hipoplaziat (figura 3c), trompa – fără patologii. S-a procedat la drenarea cavității abdominale, refacerea planurilor anatomice.

Concluzie histologică: tumoră ovariană germinogenă mixtă, cu structuri de teratocarcinom, pe alocuri cu structuri de tumoră a sinusului endodermal.

Copilul a primit tratament postoperator și cu cicatrizarea primară a plăgii a fost transferat la Institutul Oncologic.

Cazul 2. Pacientul T., în vârstă de 23 de zile, este internat în anul 2010 în CNȘPCP „Acad. N. Gheorghiu”. Din anamneză este cunoscut că copilul este de la sarcina II, nașterea II la 39-40 săptămâni de gestație, masa – 3900 gr. la 32-33 săptămâni de gestație, la examinarea ultrasonografică a fost depistată o formațiune patologică a cavității abdominale la făt. Se internează în stare generală medie, cu tegumentele roz-palide, abdomen moale, accesibil la palpare, formațiuni patologice n-au fost depistate.

Grupa de sânge – O(I), Rh (+).

Hemograma: hemoglobina – 156 g/l; eritrocite – 4,9; hematocrita – 0,46; leucocite – 8,1; nesegmentate – 2; segmentate – 1; eozinofile – 7; limfocite – 58; monocite – 3; VSH – 2.

Biochimia sângelui: proteina totală – 58,4g/l; ureea – 4,4; bilirubină – 169,9-0-169,9; K – 2,1; Na – 143,9; Ca – 5,3; ALT – 0,24; AST – 0,16.

Ecografia abdominală: ficatul lobul drept 53 mm, lobul stâng 30 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie; vena portă 2 mm; splina 41 mm, omogenă; rinichiul drept 49x22 mm, rinichiul stâng 48x21 mm, parenchimul 8 mm, bazinele nu-s dilatate. Sub lobul drept al ficatului se determină o formațiune cu contur șters, conținut lichid. **CONCLUZIE.** Ecografic nu se exclude o formațiune de volum a ficatului.

După pregătirea preoperatorie, copilul a fost luat la laparotomie transrectală pe dreapta, înlăturarea chistului torsionat a ovarului drept. La revizia organelor cavității abdominale a fost constatat spasmul jejunului pe tot traiectul, alte anomalii ale tractului digestiv n-au fost depistate. A fost vizualizat un chist major cu dimensiuni 10x8 cm al ovarului drept, torsionat la 720°, cu conținut sangvinolent. S-a efectuat înlăturarea totală a chistului torsionat. Drenarea cavității abdominale, refacerea planurilor anatomice (figura 4).

Concluzie histologică: chist ovarian lipsit de membrană epitelială, cu peretele în stare de necroză.

Copilul a primit tratament conservativ și în stare generală satisfăcătoare a fost externat la domiciliu.

Concluzii

- ✓ La stabilirea diagnosticului de tumoră se indică intervenția chirurgicală.
- ✓ Tratamentul tumorilor ovariene maligne este

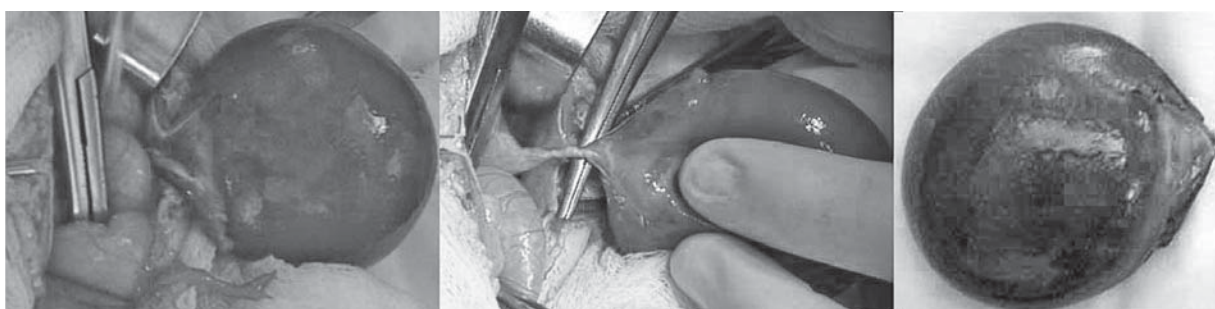


Figura 4. Imagini intraoperatorii ale bolnavului T.

complex: intervenție chirurgicală completată cu chimioterapie și radioterapie.

✓ Tumora este agresivă, dar sunt raportate cazuri de supraviețuire de lungă durată.

✓ Tumorile rămân o provocare pentru corpul medical, din punctul de vedere al diagnosticului, precum și din punctul de vedere al stabilirii conduitei corecte de tratament.

Bibliografie

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М., *Детская хирургия*, м.2, Санкт-Петербург, 1999, с. 249-256.
2. Адамян Л.В., Богданов Е.А., *Оперативная гинекология детей и подростков*, Москва, 2004, с. 87-100.
3. Вишневецкая Е.Е., *Детская онкогинекология*, Минск, 1997, с.192-214.
4. Давиденко В.Б. *Синдром острого живота у детей*. В помощь практикующему врачу, 2006; №6 (7).
5. Дурнов Л.А., Голдобенко Г. В., *Детская онкология*, Москва, 2002, 540 с.
6. Москаленко В.З., Минцер О.П., Весёлый С.В., Лосицкий А.А., *Диагностика, лечение и клиническое прогнозирование осложнённого течения острой хирургической патологии у детей*, Севастополь, 2003, с. 282.
7. Уварова Е.В., Немченко О.И., *Опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков*. *Детская гинекология*, т. 9(5): 4-14.

Rezumat

Autorii descriu diferite variante de tumori ale organelor genitale interne la fete din practica chirurgicală pediatrică. Se subliniază dificultățile în stabilirea unui diagnostic corect preoperator, în selectarea tratamentului, fiind explicate complicațiile posibile.

Summary

The authors of this article describes various tips of tumors of the internal female genital organ in girls, paying attention to the difficulty in setting a correct preoperative diagnosis, treatment tactics choice and possible complications.

Резюме

В статье представлены различные варианты опухолей внутренних генитальных органов девочек, встречаемых в практике детской хирургии, уделяя особое внимание сложностям в установлении правильного предоперационного диагноза, выбору лечения возможным осложнениям.

IMPLEMENTAREA TEHNOLOGIILOR NEMEDICAMENTOASE MODERNE ÎN PRACTICA OBSTETRICO-GINECOLOGICĂ

*Ludmila Ețco*¹, dr. hab. în med., prof. cercet.,

*Anatol Rotaru*², dr. hab. în șt. fiz.-mat., prof.

univ., *Iurie Nica*², dr. în șt. fiz.-mat.,

*Valentin Târșu*¹, dr. în med.,

*Ala Chiriac*¹, cercet. șt., *Stela Mocanu*¹, cercet.

șt., IMSP Institutul de Cercetări Științifice

în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și

Copilului¹, Institutul de Inginerie Electronică și

Nanotehnologii „D. Ghițu” AŞM²

Iradieră electromagnetică atermică cu diapazon milimetric actualmente este o metodă nemedicamentoasă cunoscută și destul de bine studiată, implementată cu mult succes în tratamentul complex al pacienților cu diverse patologii, inclusiv cu patologii obstetrico-ginecologice [20, 22, 24, 26, 30, 35, 38, 43, 46, 50, 51].

După un număr impresionant de cercetări științifice fundamentale teoretice, experimentale și aplicative, care s-au desfășurat și se desfășoară cu succes în Federația Rusă, Ucraina, SUA, Germania, Japonia, Franța, Italia, China, România ș.a.m.d. privind acțiunea câmpului electromagnetic milimetric asupra microorganismelor și animalelor de laborator, aproximativ de 30 de ani a demarat procesul de utilizare masivă a undelor milimetrice în medicina clinică. Actualmente, terapia cu unde milimetrice se utilizează pe larg în cele mai prestigioase clinici și centre științifice medicale la tratarea a peste 120 de maladii.

Deși până în prezent nu au fost identificate mecanismele fizice, biofizice, biologice sau biochimice ale interacțiunii undelor milimetrice de mică intensitate cu organismul, cu ajutorul terapiei milimetrice au fost tratați cu succes milioane de pacienți. Undele milimetrice se utilizează practic în tot spectrul de patologii: cardiologie, neurologie, oncologie, ginecologie, urologie, pulmonologie, gastroenterologie, chirurgie, farmacologie, pediatrie etc. [5, 6, 7, 19, 36, 37, 38, 50, 51]. Iradierea electromagnetică atermică, cu diapazon milimetric, sau iradierea cu diapazon de frecvență extrem de înaltă implică oscilații electromagnetice de la 3×10^{10} până la 3×10^{11} Hz, ceea ce corespunde lungimii de undă de 1-10 mm. Conform ipotezei academicianului Deveatkov N.D. și col. (1991), toate obiectele vii generează unde electromagnetice milimetrice care dirijează procesele

interne ale organismelor. Fröhlich H. [8] a presupus posibilitatea apariției fononilor bose-condensați și a stării coerente a câmpului electromagnetic de unde milimetrice în obiectele biologice vii. El a admis că undele electromagnetice milimetrice externe, pătrunzând în obiectele vii, în anumite condiții se transformă în semnale informaționale, asigurând dirijarea și reglarea proceselor de restabilire a acestora, care contribuie la corecția metabolismului celulei [27, 30].

Un alt mecanism al acțiunii undelor electromagnetice cu mediile biologice se bazează pe concepția rezonanței stochastice, în care un rol aparte revine modulării semnalului radiației milimetrice cu semnale de mică frecvență, caracteristice ritmului fiziologic al organismului. Aceasta duce la schimbarea proceselor reglatoare a calciului în celulă [4, 9, 40, 41]. Academicianul Sitko S.P. și colab. (1994) presupun existența carcasi electromagnetice proprii a organismului. Acțiunea câmpului electromagnetic milimetric asupra punctelor biologice active duce la corecția carcasi electromagnetice a organismului, influențând procesele biochimice și normalizarea metabolismului [41, 47].

Ipoteza noastră [19] privind mecanismul de interacțiune a undelor electromagnetice milimetrice cu obiectele biologice se bazează pe ideea lui Fröhlich, potrivit căreia în obiectivele vii, datorită metabolismului, se formează fononi bose – condensați. Acești fononi se caracterizează cu o amplitudine microscopică, au aceeași valoare a vectorului de undă, aceeași fază și polarizare. Existența fononilor bose-condensați duce la apariția undei coerente milimetrice sau, altfel spus, la apariția fotonilor milimetrice bose-condensați care de asemenea se caracterizează cu aceeași parametri ca și fononii. Datorită interacțiunii dintre cvasiparticulele bose-condensate are loc transformarea periodică a fononilor coerenti în fotoni coerenti și viceversa. În cazul în care această interacțiune este puternică, atât fotonii, cât și fononii nu mai pot fi considerați independenți. Aceste două excitări sunt cuplate, constituind un amestec de fononi și fotoni numiți polaritoni. Conform ipotezei noastre, un obiect biologic viu în stare normală are toți dipolii orientați într-o singură direcție, iar polaritonii interni bose-condensați au aceeași orientare a vectorului de undă. În acest caz, acțiunea câmpului electromagnetic milimetric extern nu generează efecte biologice, deoarece, la figurat vorbind, radiația externă nu mai are ce orienta, toți dipolii și vectorii de undă a polaritonilor fiind deja orientați, aflându-se în stare de bose-condensat. Din aceste considerente, undele milimetrice nu produc efecte biologice asupra organismelor vii sănătoase.

În cazul îmbolnăvirii sau îmbătrânirii orga-

nismului, unii dipoli se dezorientează, schimbându-și direcția, alții rămânând orientați. În același timp, unii polaritoni părăsesc starea de bose-condensat, trecând într-o stare de supracondensat, în care vectorii de undă sunt orientați aleator. În cazul dereglărilor patologice de diferite etiologii și ca rezultat al perturbării stării coerente a polaritonilor, forma benzilor de iradiere ale câmpului electromagnetic milimetric se deformează esențial, în directă dependență de intensitatea patologiei, apărând mai multe maxime de iradiere la diferite frecvențe. Conform noilor teorii, celulele, moleculele, atomii, membranele celulare și biosistemul în general au un spectru de autooscilație a dipolilor, în diapazonul de 10^{10} – 10^{11} Hz, ceea ce corespunde diapazonului de unde milimetrice [1, 2, 3, 8, 19, 20, 25, 30, 32, 34, 40].

S-a demonstrat faptul că în organismele vii, în procesele de activitate vitală este implicat tot diapazonul de frecvență al oscilațiilor electromagnetice, iar centrul de dirijare a acestor procese este concentrat doar într-un spectru îngust de oscilații bine determinate [10, 32]. Sub acțiunea factorilor fizici externi, care provoacă modificarea procesului de homeostază, în celulele respective este probabilă activizarea terapiei cu undele milimetrice – oscilații care au capacitatea de a restabili acest proces [11, 12, 16, 28, 40]. În pofida faptului că fiecare celulă a organismului viu are ritmul său individual de oscilații, celulele sistemului biologic în totalitatea lor oscilează cu aceeași frecvență indusă de sursa-lider, care dispune de cea mai înaltă frecvență. Odată cu înaintarea în vârstă sau în cazul maladiilor suportate, coerența oscilațiilor se reduce, ceea ce implică creșterea bruscă a puterii necesare pentru organizarea proceselor de dirijare. În situația în care această necesitate întrece posibilitățile energetice ale organismului, au loc acutizări ale maladiilor și, la anumite etape, se înregistrează moartea acestui organism [26, 27, 28, 32].

Schimbul intercelular de informație are loc la nivel de oscilații cu diapazon de unde milimetric [28]. Drept substrat pentru reacții la nivelul de oscilații electromagnetice, interne și externe, servesc membranele celulare polarizate, care în condiții normale iradiază foarte slab unde milimetrice. Concomitent cu disfuncția celulelor, membranele se deformează și se creează condiții pentru activizarea preponderentă a frecvențelor de rezonanță [34, 40]. Acțiunea undelor milimetrice – semnale generate de celulă – vizează restabilirea stării de stabilitate a celulelor sau posibilitatea maximă de atenuare a cauzelor care au indus această stare [12, 13,40].

În ultimii ani, s-au realizat un șir de cercetări privind optimizarea și implementarea pe larg a acțiunii nemedicamentoase a undelor milimetrice la pacien-

le cu următoarele afecţiuni obstetrico-ginecologice şi neonatologice:

- gestoza în a doua jumătate a sarcinii, grad uşor şi mediu de gravitate, în condiţiile oferite de consultaţiile pentru femei şi de secţiile de patologie a sarcinii din maternităţi;

- reabilitarea complexă a femeilor cu probleme reproductive, provocate de infecţiile intrauterine;

- leziunile perinatale ale sistemului nervos central, de etiologie diversă, în perioadele de recuperare timpurie şi tardivă;

- terapia complexă a complicaţiilor septico-purulente, postoperatorii (după cezariană) şi profilaxia acestor complicaţii la pacientele din grupul de risc;

- tratamentul şi profilaxia endometritelor postnatale;

- terapia inflamaţiilor cronice ale trompelor uterine;

- intervenţiile chirurgicale pe uter şi pe trompele uterine;

- tratamentul endometriozei genitale;

- tratamentul tumorilor benigne ale uterului şi ale ovarelor;

- terapia afecţiunilor hiperplastice ale uterului.

Conform datelor oferite de Филиппов О. С., Бортникова М. В. (2004), impactul gestozelor diferă de la 1,5 până la 23,2% din cazuri. Gestozele presupun prezenţa disfuncţiilor severe metabolice, modificări în activitatea sistemelor cardiovascular şi nervos, disfuncţii placentare, de rinichi şi ale altor organe vitale, care, la rândul lor, sporesc riscul de deces al mamelor sau de deces perinatal. Aşadar, indicarea iradierii electromagnetice cu diapazon milimetric, cu lungimea de unde 7,1 mm, femeilor gravide cu gestoza ne-a permis: să normalizăm parametrii hemostaziologici; să ameliorăm proprietăţile reologice ale sângelui; să reducem şedinţa de tratament medicamentos, ceea ce minimizează semnificativ încărcătura farmacologică a gravidelor şi a fătului; să reducem intervenţiile chirurgicale în momentul naşterii. Conform datelor obţinute, elaborearea unor noi metode de tratament al gestozelor, sub acţiunea undelor cu diapazon milimetric, este de perspectivă, acestea fiind tolerate foarte bine de către paciente; ele sunt accesibile pentru instituţiile medicale şi pot concura la capitolul eficacitate cu schemele tradiţionale de tratament.

Калашникова В. Г. (2005) a determinat că impactul infectării intrauterine în decesul perinatal variază de la 10% până la 37,5% şi este cauza unui spectru larg de patologii: maladii infecţioase ale fătului, malformaţii în dezvoltarea acestuia, nou-născuţi morţi, naşteri premature, insuficienţă fetoplacentară, retard în dezvoltarea intrauterină a fătului. Starea de sănătate a femeilor cu probleme reproductive, în urma in-

fecţiilor intrauterine, se caracterizează prin frecvenţa proceselor inflamatoare ale genitaliilor (46,2%), eroziuni ale colului uterin (47,3%), patologii extragenitale (49,5%), cu predominare de: patologia glandei tiroidiene; tonzilită cronică; afecţiuni ale organelor digestive; depistarea frecventă a infectării cu ureaplasme (88,4%), chlamidii (87,1%), candida (85,2%), trihomonade (73,9%), citomegalovirus (57,1%), herpes (56,3%) şi toxoplasme (50,0%).

Posibilităţile terapiei în patologia infecţioasă a mamei şi a fătului în timpul gravidităţii sunt reduse, de aceea o importanţă deosebită o are reabilitarea complexă a femeilor cu probleme reproductive de geneză infecţioasă în anamneză, până la programarea sarcinii dorite. Evident, pregătirea pregraviditară a femeilor care şi-au pierdut copilul ca urmare a infecţiilor intrauterine are o serie de particularităţi: necesitatea de a studia minuţios fundalul infecţios, de a trata toate maladiile infecţioase depistate. Dat fiind faptul că agenţii infecţiilor prenatale sunt destul de rezistenţi la acţiunea remediilor antibacteriene şi antivirale moderne şi au loc tulburări esenţiale ale sistemului imun al femeii, autorii au utilizat, în scopul corecţiei acestor tulburări undele electromagnetice cu diapazon milimetric. În rezultatul acestor acţiuni s-a produs normalizarea activităţii funcţionale a verigilor celulare şi umorale ale sistemului imun, a proceselor de oxidare al lipidelor, ceea ce a generat reducerea impactului de avort spontan (în termene timpurii şi tardive) şi mărirea numărului de nou-născuţi sănătoşi în 22,2%, în comparaţie cu metoda tradiţională de tratament.

Долгих Г.Б. (2007) a atestat rezultate pozitive în tratamentul copiilor cu diferite probleme neurologice în perioadele de reabilitare timpurie şi tardivă, după suportarea encefalopatiilor perinatale, prin intermediul iradierii electromagnetice cu un diapazon al undelor milimetrice de 4-7 mm – semnale de intensitate foarte redusă (intensitatea de putere – 100-0,01 $\mu\text{W} / \text{cm}^2$ şi mai puţin). Pacienţii au fost monitorizaţi în decurs de 1-3 ani şi, la o analiză a rezultatelor de tratament în diferite perioade ale vârstei, s-a relevat faptul că cea mai benefică perioadă de iniţiere a tratamentului cu unde milimetrice este perioada de 3 luni de viaţă. Corecţia la timp a factorilor patogenetici în dezvoltarea patologiei perinatale îi permite copilului să-şi realizeze corect stereotipul motoric genetic determinat, să evite retardul de vorbire şi cel psihic. Acţiunea respectivă este o profilaxie a tulburărilor tardive.

Conform datelor lui Н. Н. Потехин, В. А. Балчугов, В. А. Потехин (2002), creşterea numărului indicaţiilor pentru cezariană a provocat o sporire semnificativă a intervenţiilor chirurgicale în staţionarele obstetricale, ceea ce a generat, respectiv, şi creş-

teea afecțiunilor induse de infecțiile septico-purulente spitalicești. În structura acestor infecții prevalează: endometritele; inflamațiile de plăgi postoperatorii, cu lizarea suturilor; peritonitele. Tratamentul este complex și implică metode ale terapiei medicamentoase și ale terapiei nemedicamentoase (oxigenarea hiperbarică, iradierea cu raze ultraviolete, laseroterapia), de aceea tratamentul este, de regulă, de durată și dificil. În condițiile de răspândire a maladiilor septico-purulente postpartum utilizarea antibioticelor de ultima generație, în perioadele intra- și postoperatorii nu întodeauna exclud dezvoltarea complicațiilor septico-purulente. În același timp, în sistemul de ocrotire a sănătății, puțin se ține cont de factorii de risc care vizează starea inițială de sănătate a pacientelor, în pofida faptului că deja este recunoscut ca fiind o realitate certă faptul că infecțiile septico-purulente se instalează pe fundalul scăderii rezistenței imunității organismului.

Ignorarea acestor momente în sistemul actual de ocrotire a sănătății face ca măsurile terapeutice întreprinse să nu dea rezultatele scontate. Autorii sus menționați au propus tratamentul complicațiilor septico-purulente postcezariene cu ajutorul iradierii electromagnetice cu diapazon milimetric de o intensitate joasă asupra organismului și, nemijlocit, asupra plăgilor postoperatorii și au observat următoarele rezultate: o ameliorare esențială a rezistenței generale a organismului, a stării generale de sănătate; o normalizare a temperaturii corporale; o activizare a proceselor de granulare, de epitelizare și vindecare mai rapidă a plăgii postoperatorii.

Rezultatele obținute demonstrează că aplicarea terapiei cu unde milimetrice în cezariană influențează benefic perioada postoperatorie, ceea ce încurajează nu doar includerea acestei metode în terapia complexă a complicațiilor septico-purulente postoperatorii, ci și realizarea profilaxiei acestor complicații la pacientele din grupul de risc major. Sănătatea reproductivă a femeilor este una dintre cele mai importante probleme ale societății. Sănătatea unei națiuni se determină în funcție de sănătatea femeii de vârstă fertilă, de capacitatea ei reproductivă și capacitatea de a naște urmași sănătoși.

Este stabilit că maladiile inflamatoare cronice ale organelor genitale feminine dețin primele locuri în structura afecțiunilor ginecologice, în pofida succesorilor medicinei în studierea etiologiei, patogenezei, diagnosticării și tratamentului acestora.

Conform datelor oferite de diferiți autori [5, 6], la 60-90% din femeile care se adresează la consultațiile pentru femei se atestă maladii inflamatoare cronice. Are loc o marcantă „întinerire” a proceselor inflamatoare din bazinul mic al femeilor: din totalitatea paci-

entelor, 70% sunt mai tinere de 25 de ani; 75% dintre femei niciodată n-au născut. Pe lângă toate acestea, chiar după o îmbolnăvire singulară, frecvența infertilității este de 5-18% din cazuri.

O particularitate caracteristică acestui tip de maladie este implicarea în procesul patologic a diferitelor sisteme ale organismului, ceea ce îi conferă statut de proces polisistemic.

Un pericol real pentru sănătate sunt complicațiile generatoare de maladii inflamatoare ale organelor genitale feminine: dismenoreea, disfuncția funcției reproductive, instalarea afecțiunilor cronice în bazinul mic, avortul spontan, sarcina extrauterină. Tratamentul acestor paciente este de durată, solicită aplicarea metodelor de tratament medicamentoase, fizioterapeutice și, uneori, chirurgicale. Intoleranța sporită a pacientelor la remediile antibacteriene, instalarea microorganismelor rezistente, alergizarea sporită, dezvoltarea disbiozei – toate acestea cer implementarea metodelor care ar permite reducerea riscului medicamentos.

Силантьева Е. С. (2000) a propus, în maladiile inflamatoare ale trompelor uterine metoda de tratament cu unde milimetrice. Iradierea se efectuează cu o lungime fixă de undă – de 5,6 mm; intensitatea fluxului – de $10 \mu\text{W} / \text{cm}^2$. Autoarea a menționat că iradierea cu diapazon de frecvență extrem de înaltă influențează benefic simptomatologia clinică în inflamațiile trompelor uterine. După tratament, sindromul doli rezistent dispare sau este atenuat la 85% din pacientele supuse studiului de cercetare, starea psihoemoțională este ameliorată la 76% din paciente.

Efectul palpitoriu defibrozant determinant s-a stabilit la 86% din pacientele supuse studiului, dar retrodevierea fixată și cea subfixată în dinamică s-a atestat doar la 31% dintre ele. Efectul clinic al terapiei cu unde milimetrice este mai pronunțat în regim intensiv de proceduri și este condiționat de modificările în hemodinamica sistemului vascular al bazinului mic, cu o continuitate a acțiunii (nu mai puțin de două luni). S-a înregistrat o reducere continuă a tonusului inițial sporit al vaselor de calibrul mic, ameliorarea fluxului sangvin capilar și al celui venos.

Conform datelor obținute de către Диамант И. И., Дикке Г. Б., Рузаева Ю. Ф. (1998, 1999), miomul uterului este cea mai răspândită tumoră benignă care se formează din componente ale mușchilor netezi, cu o predispoziție spre fibrozare pe fundal de hipoxie a țesuturilor.

Impactul asupra femeilor cu vârsta de peste 30 de ani este de 20%; asupra femeilor cu vârsta de peste 40 de ani – de 40% din cazuri. Miomul uterului, de regulă, este considerat ca fiind o afecțiune hormonal-dependentă, care se exteriorizează prin hipertrofia

miometrului și prin hiperplazia endometrului, se instalează la femeile de vârstă reproductivă, în situația în care activitatea hormonală a ovarelor este foarte înaltă.

Totodată, miomul este considerat drept rezultat al procesului patologic regenerat din miometrul lezat, în special, de infiltratele inflamatoare (intervenții intrauterine, infecții ale organelor genitale), iar femeile de vârstă reproductivă sunt supuse unui grad sporit de risc.

Tactica lentă, de durată în tratarea acestui tip de tumori este neargumentată, deoarece crește riscul de apariție a malignizării, iar tratamentul hormonal nu întotdeauna este eficient. Tratamentul chirurgical este unul radical, cu toate acestea nu anihilează disfuncțiile existente, ceea ce provoacă dezvoltarea de tumori, cu o altă localizare (ovare, glande mamare, glandă tiroidă).

În prezent s-a stabilit faptul că, în evoluția tumorilor benigne, un rol esențial îl au tulburările sistemului imun pe fundal de imunodeficit secundar, generat de infecții (chlamidii, micoplasme, virusul *herpes simplex*, *Staphylococcus Aureus*, virusul Epstein-Barr etc.). De asemenea, instalarea tumorilor poate fi condiționată de disfuncțiile sistemului endocrin, starea psihoemoțională pe fundal de stres continuu, disfuncțiile hepatice.

Cercetările experimentale au demonstrat efectul imunostimulator al terapiei de rezonanță cu microunde, armonizarea stării psihoemoționale, restabilirea tulburărilor endocrine și au servit drept suport pentru aplicarea acestei metode în tratamentul clinic al pacienților cu tumori de uter și de ovar.

Interesul pentru utilizarea undelor milimetrice în tratamentul tumorilor benigne este determinat de două particularități majore – efectul depresiv direct versus evoluția oricărui tip de tumori și influența nemijlocită, prin normalizarea stării sistemelor de reglare ale organismului (nervos, endocrin, imun).

Autorii au propus un tratament complex al femeilor cu miom al uterului, care implică aplicarea sistemică, cu un interval de 30-60 min. a iradierii cu diapazon de frecvență extrem de înaltă (lungimea de undă – 7,1 mm, intensitatea puterii – $10 \mu\text{W} / \text{cm}^2$).

În rezultatul aplicării acestei metode de tratament conservativ al miomului uterin, autorii au observat că se ameliorează circulația sangvină regională, se reduce volumul tumorii și al nodulilor cu 10-15%, se normalizează ciclul menstrual, se minimizează hemoragiile menstruale. Eficacitatea tratamentului, în funcție de rezultate, a evaluat după următoarea schemă: ameliorare semnificativă – 20%; ameliorare – 46%; fără modificări – 34%.

Урвачева Е. Е. (2001) a propus aplicarea unde-

lor milimetrice cu lungimea de undă – 7,1mm și 5,6 mm și intensitatea fluxului de putere – $10 \mu\text{W} / \text{cm}^2$ în tratamentul endometriozei genitale.

Endometrioza este o afecțiune care se înregistrează la 20-25% dintre femeile de vârstă reproductivă și se caracterizează prin apariția unui țesut, similar endometrului, adiacent mucoasei uterului.

În structura infertilității feminine, impactul îl constituie 57-60%. În grupul maladiilor ginecologice, endometrioza deține locul 3, după bolile inflamatoare și după miom. Simptomatologia clinică a endometriozei genitale este însoțită de disfuncțiile sistemelor de reglare – hormonal și imun: sporirea secreției hormonului luteinizant și foliculo-stimulant, în asocieră cu hipersterogenia, disocierea imunității celulare și a celei umorale.

Conform datelor obținute de autor, această modalitate de tratament a endometriozei genitale facilitează reducerea concentrației de estrogen în sânge și mărirea concentrației de progesteron, reducerea conținutului de imunoglobuline M și G. În rezultat s-a ameliorat semnificativ starea generală de sănătate a pacientelor, indicatorii clinici, confirmate prin investigații ultrasonografice.

Și oamenii de știință din Republica Moldova nu au rămas în afara cercetărilor privind interacțiunea câmpului electromagnetic milimetric cu mediile medico-biologice. Primele lucrări în acest domeniu au fost efectuate de un grup de savanți în frunte cu academicianul S. Moscalenco la începutul anilor '80 ai sec. XX. Aceștia au studiat fenomenul de *condensare bose* a fononilor în mediile biologice. La jumătatea anilor '90, la propunerea doctorului habilitat în științe fizico-matematice, profesorului universitar Anatol Rotaru, în Centrul de cercetare, proiectare și fabricare a tehnicii medicale din Republica Moldova „Tehmed” s-a început cercetarea teoretică a interacțiunii neliniare a radiației electromagnetice milimetrice cu obiectele medico-biologice [16, 19].

O nouă etapă a cercetărilor fundamentale și, în special, a utilizării practice a undelor milimetrice în medicină și biologie începe odată cu aprobarea a două programe de stat, conduse de academicianul Dumitru Ghițu: „Noi metode de diagnosticare și tratament bazate pe acțiunea radiației milimetrice coerente asupra obiectelor medico-biologice” (2003) și „Ingenieria și Tehnologiile electronice în relansarea economiei” (2006). În cadrul acestor programe, în afară de cercetările tradiționale fundamentale privind fenomenele cooperative neliniare la interacțiunea undelor milimetrice, pentru prima dată în Republica Moldova a fost proiectat și elaborat un generator de unde milimetrice și a demarat procesul de utilizare clinică a undelor milimetrice în oncologie, chirurgie, neurologie, car-

diologie, ginecologie ș.a. În prezent, aceste cercetări sunt continuate de către academicienii Gh. Ghidirim, Gh. Țăbărnă, m. cor. St. Groppa, profesorii A. Rotaru, A. Saulea, V. Jovmir, L. Ețco, cerc. șt. Chiriac A. etc., în strânsă colaborare cu colaboratorii științifici ai Institutului de Inginerie Electronică și Tehnologii Industriale al Academiei de Științe a Republicii Moldova dr. hab. teh. prof. univ. A. Sidorenco, dr. în șt. fiz.-matem., conf. univ Iurie Nica, cerc. șt. Iurie Sainsus [19, 20, 31, 38, 42, 45].

În anii 2008-2010, în Institutul de Inginerie Electronică și Tehnologii Industriale al Academiei de Științe a Republicii Moldova au fost efectuate lucrări de cercetare și de proiectare a unui dispozitiv – generator al undelor milimetrice, pe baza căruia au fost elaborate aparatele de terapie cu unde milimetrice “UEM-3”, “UEM-4” și “UEM-5”.

Laboratorul Științific de Obstetrică și Ginecologie din cadrul IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, împreună cu Institutului de Inginerie Electronică și Nanotehnologii „D. Ghițu” din cadrul Academiei de Științe din Moldova, în limita acordului de colaborare, au realizat cercetări clinice în care au testat aparatul pentru terapie cu unde milimetrice “UEM-4”, în condiții de ambulatoriu și staționar.

S-au testat posibilitățile utilizării terapiei cu unde milimetrice la pacientele cu diagnostic: endometrită postnatală, hiperplazia endometriului, maladii inflamatorii ale organelor genitale feminine provocate de microorganismele condițional-patogene.

Conform datelor prezente în literatura de specialitate și obținute de noi în rezultatul cercetărilor clinice, beneficiile terapiei cu unde milimetrice comparativ cu tratamentul medicamentos sunt următoarele:

- exclude efectele adverse, prezente în farmacoterapie;
- normalizează statutul psihoemoțional;
- evită formarea de procese aderențiale în abdomen;
- înlătură simptomele de disfuncție a sistemului nervos vegetativ;
- facilitează menținerea activității funcționale a sistemului endocrin;
- oferă posibilitatea de a fi utilizată în monoterapie sau în terapia complexă concomitent cu alte metode fizice și medicamentoase;
- reduce semnificativ termenele de tratament;
- asigură o reabilitare integrală a stării de sănătate a organismului;
- garantează starea de siguranță a pacientei, este o metodă neinvazivă;
- asigură confortul pacientului și al medicului în decursul ședinței de tratament;

- oferă posibilitate de a trata, la același aparat, de către un singur medic, pacienți cu diferite maladii;
- oferă eficiențe terapeutice și economice, în comparație cu alte metode;
- stimulează perfecționarea utilajului fizioterapeutic.

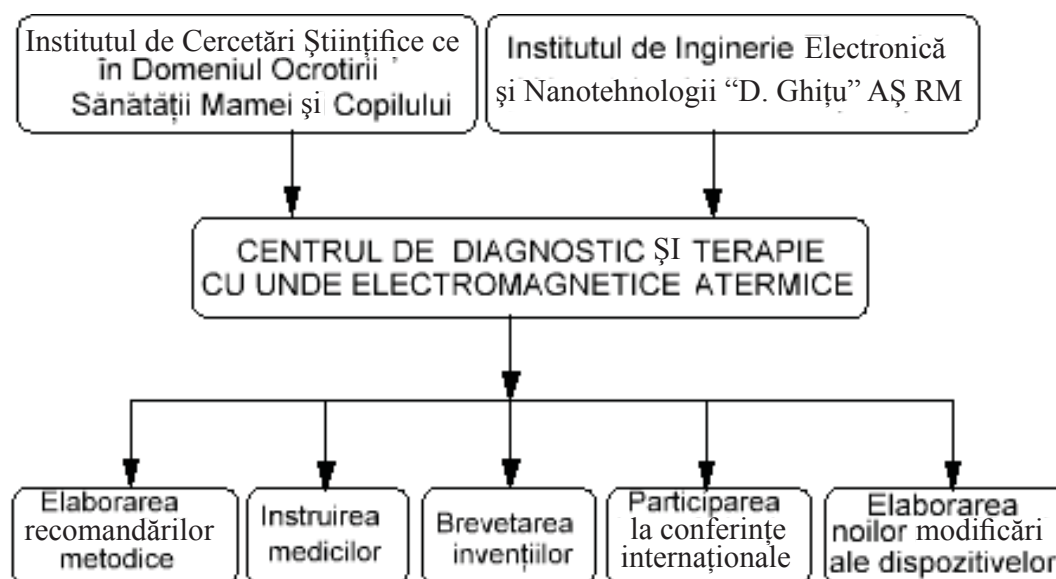
Cunoașterea și implementarea tehnologiilor moderne cu utilizarea acțiunii bioenergoinformaționale a relevat realitatea că organismul uman este o structură integrală autoorganizată și autoreglatoare, care constă din structuri celulare similare, ierarhizate. Succesele terapiei cu unde milimetrice pune în evidență faptul că organismul uman posedă o carcasă electromagnetică informațională, capabilă să reacționeze la acțiunea oscilațiilor electromagnetice de o intensitate foarte mică a limitei de jos a puterii (aproximativ $10 \mu\text{W} / \text{cm}^2$), în diapazonul milimetric al lungimii de unde.

Rezultatele prealabile obținute sunt un suport încurajator pentru a continua și a aprofunda cercetările respective, în vederea creării unui centru științifico-metodic specializat pentru elaborarea și perfecționarea noilor dispozitive de iradiere cu radiație electromagnetică de intensitate atermică și pentru implementarea pe scară largă a experienței acumulate în practica internațională și în unele instituții medicale din Republica Moldova, cu utilizarea acestor radiații în tratamentul pacientelor cu afecțiuni obstetrico-ginecologie și în tratamentul copiilor.

Organizarea CENTRULUI DE DIAGNOSTIC ȘI TERAPIE CU UNDE ELECTROMAGNETICE ATERMICE va permite utilizarea potențialului științific prin implicarea tinerilor medici și rezidenți de la catedrele de perfecționare în activitatea științifică, activitate care solicită diferite subspecialități medicale și care vizează o aplicare largă în medicina practică.

Conform structurii, în acest Centru este preconizată o colaboare între medicii-specialiști de la IMSP, Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, cu un potențial științific de primă importanță în Republica Moldova în probleme de ocrotire a sănătății mamei și a copilului, și specialiștii Institutului de Inginerie Electronică și Nanotehnologii “D. Ghițu” din cadrul Academiei de Științe din Moldova, unde de mai mulți ani s-au efectuat lucrări de cercetare și de elaborare a dispozitivelor generatoare de unde electromagnetice de frecvență extrem de înaltă și de intensitate atermică.

Efectul social-economic constă în faptul că implementarea noilor metode noninvazive de acțiune sistemică asupra organismului, prin aplicarea iradierii cu diapazon de frecvență extrem de înaltă, va deschide noi perspective terapeutice în medicina practică, în special, în alergiile medicamentoase, maladiile iatrogene; va ajuta să evităm polipragmazia, ceea ce va



spori efectul tratamentului, va reduce numărul de zile de concediu medical, va micșora gradul de invalidizare a populației. Implementarea acestor metode în condiții de ambulatoriu va disponibiliza paturile staționare, care sunt destul de costisitoare.

Colaborarea medicilor și a tehnicienilor în cadrul acestui Centru va facilita adaptarea acestor tehnologii la necesitățile medicilor și ale pacienților; va contribui la adaptarea acestor tehnologii pentru depistarea timpurie și înlăturarea carențelor de design și de funcționare a aparatului autohton. Rezultatele obținute din această colaborare vor permite, ulterior, perfecționarea tehnologiilor, ceea ce va spori potențialul de concurență pe piața de vânzare-cumpărare a utilajului medical autohton.

În încheiere vom menționa că, datorită faptului că organismele vii generează unde milimetrice, acestea sunt receptive la câmpurile electromagnetice externe, care pot influența sau trata diferite patologii, în special în combinație cu alte metode clasice de tratament. Utilizarea undelor milimetrice în medicină are o importanță deosebită pentru Republica Moldova, dat fiind faptul că medicina modernă necesită sume exorbitante pe care încă nu ni le putem permite. Terapia milimetrică este o ramură nouă cu o mare perspectivă și comparativ ieftină.

Bibliografie

1. Alekseev S.I., Ziskin M.C., *Reflection and Absorption of Millimeter Waves by Thin Absorbing Films*, Bioelectromagnetics, 2000; 21:264-271.

2. Alekseev S.I., Ziskin M.C., *Influence of Blood Flow and Millimeter Wave Exposure on Skin Temperature in Different Thermal Models*, Bioelectromagnetics, 2009.

3. Alekseev S. I., Gordienko O.V., Radziewsky A.A., Ziskin M.C., *Millimeter Wave Effects on Electrical Responses of the Sural Nerve In Vivo*, Bioelectromagnetics, 2010; 31:180-190.

4. Alfonsina Ramundo-Orlando, Gian Piero Gallerano, et al., *Permeability Changes Induced by 130 GHz Pulsed Radiation on Cationic Liposomes Loaded With Carbonic Anhydrase*, Bioelectromagnetics, 2007; 28:587-598.

5. Ețco L., Rotaru A., Chiriac A., Brevet de invenție №3505 «Metoda de tratament al hiperplaziei endometrialului», a. 2008.

6. Ețco L., Rotaru A., Chiriac A. Brevet de invenție №3646 «Metoda de tratament al afecțiunilor inflamatorii cronice ale organelor genitale feminine», 2008.

7. Ețco L., Rotaru A., Chiriac A., Zarbailov N., Brevet de invenție №3678 «Metoda de tratament al mastopatiei difuze», 2008.

8. Frohlich H., *Collective behaviour of Non-Lierli Couple oscillating Fields with Applications to Biological Systems*. Collective Phenomena, 1979, p. 101-109.

9. Gapeyev A.B., Mikhailik E.N., Chemeris N.K., *Anti-Inflammatory Effects of Low-Intensity Extremely High-Frequency Electromagnetic Radiation: Frequency and Power Dependence*, Bioelectromagnetics, 2008; 29:197-206.

10. Homenko A., Kapilevich B., Kornstein R., and Firer M.A., *Effects of 100 GHz Radiation on Alkaline Phosphatase Activity and Antigen-Antibody Interaction*, Bioelectromagnetics, 2009; 30:167-175.

11. James C., *Lin Studies on Microwaves in Medicine and Biology: From Snails to Humans*, Bioelectromagnetics, 2004; 25:146-159.

12. Jeffrey R. Reimersa, Laura K. McKemmisha, Ross H. McKenzieb, Alan E. Markc, Noel S., *Hushd Weak, strong, and coherent regimes of Frohlich condensation and their applications to terahertz medicine and quantum consciousness*, PNAS, 2009; 106, (11).

13. Mahendra K. Logani, Ashok Bhanushali, Altaf Anga, Amar Majmundar, Imre Szabo, Ziskin M.C., *Combined Millimeter Wave and Cyclophosphamide Therapy of an Experimental Murine Melanoma*, Bioelectromagnetics, 2004; 25:516-523.

14. Mahendra K. Logani, Imre Szabo, Vera Makar, Ashok Bhanushali, Stan Alekseev, Ziskin M. C., *Effect of*

MillimeterWave Irradiation on Tumor Metastasis, Bioelectromagnetics, 2006; 27:258–264.

15. Makar V.R., Logani M.K., Bhanushali A., Kataoka M., Ziskin M.C., *Effect of MillimeterWaves on Natural Killer Cell Activation*, Bioelectromagnetics, 2005; 26:10–19.

16. Moscalenco S.A., Pocatillo E.P., Miglel M.F., Kiseleva E.S., *Bose Condensation of Phonons in Biological Systems*, International Journal of Quantum Chemistry, XVI: 1979; 745-752.

17. Píkov Victor, Xianghong Arakaki, Michael Harrington, Scott E. Fraser, Peter H. Siegel, *Modulation of neuronal activity and plasma membrane properties with low-power millimeter waves in organotypic cortical slices*, Journal of Neural Engineering, 2010,7: 045003.

18. Radziewsky A.A., Gordiienko O.V., Alekseev S., Szabo I., Cowan A., Ziskin M.C. *Electromagnetic MillimeterWave Induced Hypoalgesia: Frequency Dependence and Involvement of Endogenous Opioids*, Bioelectromagnetics, 2008; 29:284–295.

19. Rotaru A., *Metamorfozele utilizării undelor electromagnetice milimetrice în medicină. Mit sau realitate?* <http://www.akademos.asm.md>, 2008.

20. Rotaru A., Ețco L., Chiriac A., *Medicina informațională – aspectul terapeutic și diagnostic al nanotehnologiilor*, Academos, 2009; 3, 69-75.

21. Siegela P. H., *THz in Biology and Medicine: ieee transactions on microwave theory and techniques*, 2004; 52, (10).

22. Siegela P. H., Píkov V., *THz in Biology and Medicine: Towards Quantifying and Understanding the Interaction of Millimeter- and Submillimeter-Waves with Cells and Cell Processes*, SPIE Photonics West, BiOS, San Francisco, CA, 2010; paper 7562-17.

23. Zhadobov M., Sauleau R., Le Cog L., et al., *Low-Power Millimeter Wave Radiations do not Alter Stress-Sensitive Gene Expression of Chaperone Proteins*, Bioelectromagnetics, 2007; 28:188–196.

24. Анисимов В. Н., Гречко В. Н., Логинов В. И. и соавт., *Применение КВЧ-терапии для лечения послеоперационных ран*. Миллиметровые волны в биологии и медицине, Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2001, с. 94-98.

25. Бецкий О.В., *Механизм биологических эффектов взаимодействия миллиметровых волн с живыми организмами*. Сборник докладов международного симпозиума „Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине”, Москва, 1991, ч I, с. 535-537.

26. Бецкий О.В., *Избранные вопросы КВЧ-терапии в клинической практике (информационный сборник)*, Москва, 1991, с. 6-7.

27. Бецкий О.В., Девятков Н.Д., Кислов В.В., *Миллиметровые волны низкой интенсивности в медицине и биологии*. Биомедицинская радиоэлектроника. 1998, 4:13-29.

28. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н., *Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных электромагнитных волн на*

биологические объекты. Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2001; 3(23): 5-19.

29. Воторопин С.Д., Кожемякин А.М., *Автономные полевые модуляторы КВЧ - диапазона в физио- и рефлексотерапии*. http://www.spinor.ru/pub_sci6.html

30. *Возможности использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот (миллиметровых волн) в медицине* (под ред. акад. Н.Д. Девяткова), 1991, 212 с.

31. Гицу Д.В., Пархоменко В.Ф., Ротару А.Х., *Фундаментальные и прикладные исследования взаимодействия электромагнитных волн КВЧ с медико-биологическими объектами*. Сборник докладов международного симпозиума “Миллиметровые волны в медицине и биологии”, Москва, 2003, с. 115.

32. Голант М.Б., *Об успехах КВЧ-медицины*. Сборник докладов международного симпозиума «Миллиметровые волны в медицине и биологии», Москва, 1997, с. 8-9.

33. Головачева Т.В., Киричук В.Ф., Паршина С.С. и др., *Использование электромагнитных волн миллиметрового диапазона в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы*, Саратов, 2006, 159 с.

34. Девятков Н.Д., Голант М.Б., Бецкий О.В., *Особенности медико-биологического применения миллиметровых волн*, Москва, 1994.

35. Диамант И.И., Дикке Г.Б., Рузаева Ю.Ф., *Комплексное применение методов физиобальнеотерапии в лечении больных миомой матки*. Методическое пособие, 1998.

36. Диамант И.И., Дикке Г.Б., Рузаева Ю.Ф., *Реабилитация женщин, перенесших оперативное вмешательство на придатках матки, с помощью КВЧ - терапии*. Физиотерапия в комплексной реабилитации больных в клинике и санаторно-курортных учреждениях. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Саратов, 1999, с.78-79.

37. Долгих Г.Б., *Применение КВЧ-рефлексотерапии в раннем и позднем восстановительном периоде перинатальных поражений головного и спинного мозга*. <http://amsat-kovert.ru/primenenie-kvch-refleksoterapii-rannem-pozdnem-vosstanovitelnom-period-perinatalnykh-porazhenii-go> 2007.

38. Жовмир В., Ротару А., Цыбырнэ Г., Ротару Д. и соавт., *Применение комбинированной лазерной и миллиметровой терапии для лечения послеоперационных ран больных раком молочной железы*. Медицинская физика-2010. Сборник материалов, 2010, с. 238-240.

39. Калашникова В. Г., *Возможности использования микроволновой резонансной терапии в комплексной реабилитации женщин с репродуктивными потерями, обусловленными внутриутробным инфицированием*. Автореферат дис. к.м.н., 2005.

40. Киричук В.Ф., Головачева Т.А., Чипс А.Г. *КВЧ – терапия*, Саратов, 1999, 359 с.

41. Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупики В.Д., Рытик А.П., Бецкий О.В., *КВЧ-индуцированное взаимодействие в системе форменных*

элементов крови, Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2004; 1(33): 34.

42. Кирияк А., Ецко Л., Ротару А., *КВЧ-терапия хронических воспалительных заболеваний женских половых органов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами*, Медицинская физика-2010. Сборник материалов, 2010, с. 312-314.

43. Потехин Н. Н., Балчугов В. А., Потехин В.А., *Применение аппарата «Амфит» в современной акушерской практике*. Военно-медицинский институт ФПС РФ при НГМА, Нижний Новгород, 2002.

44. Саинсус Ю., Ротару А., Конев А., и соавт., *Разработка экспериментального комплекса для воздействия миллиметровыми волнами на живые организмы*, Медицинская физика-2010. Сборник материалов, 2010, с. 228-230.

45. Сауля А., Кихай В., *Влияние миллиметровых электромагнитных волн на возбудимость периферических нервных окончаний*. 13 Росс. симп. с межд. участием «Миллиметровые волны в биологии и медицине», 2003, с 100-102.

46. Силантьева Е. С., *Лечение хронического воспаления придатков матки (гемодинамические аспекты)*. Авт. дисс. к. м. н., Москва, 2000.

47. Ситько С.П., Мкртчян Л.Н., *Введение в квантовую медицину*, Киев, 1994.

48. Теппоне М.В., *КВЧ - пунктура (крайневысокочастотная пунктура)*. Москва, 1997, с.10-11.

49. Теппоне М.В., Авакян Р.С., *Standard description of EHF – therapy methods*. Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2003; 2 (30): 50-59.

50. Урвачева Е.Е., *Комбинированное применение родоновых процедур и электромагнитного излучения крайне высокой частоты у больных генитальным эндометриозом*. Автореф. канд. мед. Наук, 2001.

51. Филиппов О.С., Бортникова М.В., *Способ комплексного лечения гестозов беременности*, 2004; RU (11) 2240101 (13) C1.

Rezumat

Iradierea electromagnetică atermică cu diapazon milimetric actualmente este o metodă nemedicamentoasă cunoscută și destul de bine studiată, implementată cu mult succes în tratamentul complex al pacienților cu diverse patologii, inclusiv cu patologii obstetrico-ginecologice. Toate obiectele vii generează unde electromagnetice milimetrice care dirijează procesele interne ale organismelor. Schimbul intercelular de informație are loc la nivel de oscilații cu diapazon de unde milimetric.

Summary

Now, the electromagnetic radiation of a millimetric range is known as a method which is used successfully in therapy, extending on gynecologic pathology. According to modern representations – cages, molecules, atoms, sites of cellular membranes and biosystem as a whole, have a spectrum of dipolar self-oscillations in a range of millimetric waves. The information interchange between cages occurs on a levels of fluctuations in a millimetric wave band.

Резюме

Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона является в настоящее время известным и изученным методом, который с успехом используется в терапии пациентов с самой разнообразной, в том числе и с акушерско-гинекологической патологией. Согласно современным представлениям, клетки, молекулы, атомы, участки клеточных мембран и биосистемы в целом имеют спектр дипольных автоколебаний в диапазоне миллиметровых волн. Обмен информацией между клетками происходит на языке колебаний в миллиметровом диапазоне волн.

ROLUL MARKERILOR BIOLOGICI ÎN DIAGNOSTICUL RETARDULUI DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ AL FĂTULUI

Corina Iliadi-Tulbure, dr. în med.,
Uliana Tabuica, dr. în med.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitate

Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului are o importanță semnificativă în practica obstetricală contemporană, ocupând un loc deosebit în structura morbidității și mortalității perinatale, care continuă să rămână la un nivel crescut, aceste aspecte conferindu-i actualitate. Interesul pentru problema RDIU al fătului se află în ascensiune continuă, fapt determinat de incidența sporită a nașterii copiilor hipotrofici, de complexitatea și numărul impunător de factori care generează manifestarea acestuia, de absența unui algoritm unic în managementul retardului fetal și a unei modalități optime de finalizare a sarcinii în situațiile date [5, 15, 16]. Apar publicații consacrate diferitelor aspecte ale copilului cu RDIU, fiind subliniată importanța aprecierii acestuia în termene gestaționale timpurii prin metode de diagnostic contemporane (examenul ultrasonografic cu utilizarea curbelor de creștere *in utero*, velocimetria Doppler, cardiocografia etc.). O metodă importantă în depistarea feților cu RDIU este cea biochimică. Există multiple studii, de altfel cu păreri controversate, privind importanța și succesivitatea aprecierii parametrilor de diagnostic ai retardului fetal, stabilirea markerilor optimi fiind o problemă în curs de soluționare.

În sarcina complicată cu RDIU al fătului are loc dereglarea metabolismului proteic. Casanello P. și Sobrevia L. (2004) relatează despre alterarea transportului *L-argininei* și a căii de sinteză a *oxidului nitric* în retardul fetal, aceste modificări fiind critice pentru procesele fiziologice de creștere și dezvoltare fetală

[3]. Miodovnik M. și coaut. (2004) au stabilit corelația dintre **3-metil-histidina** din serul matern, lichidul amniotic și vârsta de gestație (VG), concluzionând că stabilirea acestui parametru ar putea fi folosită în diagnosticarea antenatală a RDIU al fătului, în special când VG nu este apreciată cu certitudine. Obiectivul studiului întreprins de McQueen J. și coaut. (2005) a fost examinarea comparativă a **endotelinei-1** în sarcinile fiziologice și cele complicate cu RDIU sever al fătului, fiind determinată creșterea acesteia peste valoarea normală în cazuri de restricție fetală. În afara markerilor de funcționare placentară, sunt molecule care reflectă un teren de risc vascular, în particular **homocisteina (H)** produsă din degradarea acidului aminat de metionină, care antrenează prin efect toxic direct și activarea căii oxidative, leziuni endoteliale. Interesul față de hiperhomocisteinemia în RDIU al fătului reiese din faptul că prevalența acestei anomalii este crescută (3-5%) și ea pare accesibilă unui tratament preventiv cu vitamina B₆ și /sau foliați, deci puțin costisitor și puțin toxic. În această ordine de idei, după părerea lui Макацария А. și coaut. (2002); Баркаран 3., și coaut. (2003, 2004), luând în considerație consecințele hiperhomocisteinemiei, se recomandă aprecierea nivelului H la gravidele cu anamneza obstetricală complicată sau în cazul în care rudele acestora au suferit accidente vasculare, infarcte sau tromboze la vârsta de 45-50 de ani.

Nivelul seric de H considerat normal la o femeie este de 5,7-16,5 nmol/l, aprecierea fiind efectuată prin metoda imunoenzimatică. Pentru specificarea diferitelor forme de homocisteinemie este necesar de a efectua și proba cu metionină. În scopul de a determina cauzele hiperhomocisteinemiei, se recurge la diagnosticul DNA al defectelor enzimatice congenitale, care participă la metabolismul metioninei, acidului folic și la stabilirea nivelului vitaminelor B₂, B₁₂, B₁ și al acidului folic în sânge. La dereminarea unui nivel seric înalt de H, se recomandă suplimentarea diagnosticului cu hemostaziograma, analiza sângelui la anticorpii (Ac) antitiroidieni și analiza sângelui la defectele congenitale ale hemostazei (mutația Leiden a factorului V și defecte ereditare ale protrombinei). Astfel pot fi excluși posibii factori de manifestare a complicațiilor vasculare și obstetricale. La stabilirea concentrației serice de H ≥ 10 mmol/l gestantele sunt incluse în grupul de risc de a dezvolta retard fetal [16].

Literatura de specialitate subliniază importanța aprecierii **eritropoietinei (EPO)** în RDIU al fătului [9]. Kang J. și coaut. (2003) relatează că EPO este regulatorul principal în producerea eritrocitelor, prin supraviețuirea, proliferarea și diferențierea celulelor eritroide imature. Dacă nivelul hemoglobinei scade

sub 100 g/l, nivelul EPO crește logaritmic, stimulând proliferarea măduvei osoase și o mărire de câteva ori a producției de eritrocite. Majorarea nivelului EPO maternel și fetale este indusă de hipoxia tisulară și de descreșterea saturației cu oxigen a sângelui. Acest moment este demonstrat de studiile efectuate. După părerea lui Teramoto K., Schwartz R. și colab. (2002), concentrația plasmatică crescută de EPO este un factor al hipoxiei fetale cronice, care corelează în mod direct cu nivelul acesteia în lichidul amniotic [14].

Magnusson A. și coaut. (2004) au remarcat modificări considerabile în activitatea **lipoproteinelor de densitate joasă (LDL)** în sarcina cu RDIU al fătului, cauzate de dereglarea metabolismului lipidic. Studiul epidemiologic al lui Kind K. (1999) a determinat asocierea retardului fetal cu majorarea concentrației colesterolului „rău” în perioada adultă, fiind invers proporțională cu valoarea circumferinței abdominale (CA) a fătului, întrucât acest parametru reflectă mărimea ficatului la naștere, ficatul având un rol major în reglarea homeostaziei, colesterolului și dimensiunea lui este redusă neproporțional în retardul fetal. În baza cercetării întreprinse asupra a 55 de sarcini cu RDIU al fătului, Sanchez-Vera I. și coaut. (2005) au stabilit rolul oxidării LDL în procesul de ateroscleroză și implicarea acestora în alterarea placentară și în perturbarea procesului de creștere intrauterină a fătului, în asociație cu modificarea concentrației hormonilor placentari (estradiol, progesteron, lactogen placentar). Sattar N. (1999) a determinat concentrații scăzute de LDL în sarcinile complicate cu RDIU al fătului, care ar putea rezulta din creșterea catabolismului LDL și/sau reducerea sintezei lor, sugerând posibilitatea utilizării acestora în calitate de markeri de diagnostic. Alvarez P. (2000) a stabilit, că în cazul retardului fetal sinteza precursorilor LDL (lipoproteinele de densitate foarte joasă și intermediară) se dereglează în ultimul trimestru de gestație, subliniind rolul major al suplimentării cu lipide pentru statutul *in utero* al fătului. Recent Pavan L. (2005) a arătat că LDL oxidante, prezente în celulele citotrofoblastice extravilozose, posedă un rol important în dereglarea placentăriei și în creșterea intrauterină a fătului, prin inhibiția invaziei celulare [7, 8, 11, 13].

Reglarea proceselor metabolice în cadrul complexului placentar este efectuată de placentă, prin exercitarea funcției sale endocrine, moment ce oferă condiții adecvate pentru păstrarea și evoluția fiziologică a sarcinii [16]. Modificările statutului hormonal în sistemul mamă-placentă-făt se manifestă înaintea celor ecografice. Studiul lui Reis F. și coaut. (2005) a fost orientat în determinarea aplicabilității aprecierii nivelelor hormonale în diagnosticarea timpurie și managementul sarcinilor complicate cu RDIU al fătului.

S-a demonstrat că combinarea testelor hormonale cu examenul USG ar putea îmbunătăți, într-o oarecare măsură, înțelegerea și managementul RDIU al fătului, testele menționate sporind sensibilitatea metodelor paraclinice de apreciere.

Un marker important în caz de retard fetal este hormonul gonadotropina corionică (**HGC**) în sângele matern, al cărui nivel în situațiile date se micșorează [2]. Frecvent se asociază cu nivelul scăzut de progesteron, fapt condiționat de dereglările activității corpului galben al sarcinii. După cele expuse de Kessler S. (2000), Fignon A. și coaut. (1998), **lactogenul placentar (LP)** a fost depistat în concentrații medii crescute la mamele care au dat naștere copiilor hipotrofici [6]. Филиппов О. (2009) consideră că o valoare majoră în diagnostic o are raportul LP seric și LP determinat în LA, care în normă are valoarea de la 9:1 până la 14:1. În insuficiența feto-placentară (IFP) moderată acest indice scade până la 6:1, având valoare mai mică în forma severă [16].

Chaabane A. (1997) atestă o corelație directă între scăderea nivelului **estradiolului (E_2)** în serul matern și gradul de gravitate a stării nou-născutului. Cu cât mai jos este nivelul E_2 , cu atât mai pronunțate sunt dereglările hipoxice în organismul fătului. Fignon A. și coaut. (1998) apreciază o corelație directă între valorile E_2 în serul sangvin și lichidul amniotic, confirmând valoarea prognostică a E_2 după 30 de săptămâni gestaționale. În studiul său, Chaabane A. a apreciat un nivel scăzut de **estriol (E_3)** la mamele care au născut copii cu retard fetal [6]. Studiul efectuat de Arbeille P. (1999) confirmă posibilitatea utilizării **progesteronului** în diagnosticul retardului fetal, asociat cu insuficiența feto-placentară [1, 6]. Se consideră că progesteronul caracterizează starea placentei în al II-lea trimestru gestațional, nivelul acestuia descrescând pe fundalul dereglărilor maturizării placentei. Potrivit celor expuse de Waller M. (2004), nivelul crescut de **α feto-proteină** între 15 și 19 săptămâni gestaționale se asociază cu creșterea riscului prematurității, retardului fetal și preeclampsiei. Cho S. (2005) confirmă aceste date, stabilind corelația dintre gradul de creștere a α feto-proteinei și frecvența manifestării complicațiilor menționate.

Миколайович Я. (2002), în cadrul unei cercetări complexe, a subliniat importanța estimării sistemului hipofizar-suprarenal (prin aprecierea nivelului ACTH și a cortizolului), a sistemului serotoninergic (prin determinarea concentrației catecolaminelor), a sistemului feto-placentar (prin stabilirea nivelelor de LP, progesteron, E_2 , E_3) în caz de retard fetal. Autoarea pledează pentru specificul modificărilor peptidelor opeoide, β -endorfinelor, metenkefalinei, glutatationului și dialdehidei malonice în cazul RDIU al fătului

[15]. Conform datelor lui Östlund E. și coaut. (2004), la înghițirea lichidului amniotic în termene timpurii de sarcină, în organismul fătului pătrund numeroși **factori de creștere**. Pornind de la această idee, a fost determinată corelația dintre nivelul scăzut de IGF-1 (insulin-like growth factor-1), concentrația crescută de IGF-2 (insulin-like growth factor-2) și masa fătului la naștere, oferind posibilitatea includerii indicatorilor menționați ca biomarkeri ai RDIU al fătului [10].

Ținând seama de faptul că **lactatul** este un metabolit asociat hipoxiei, iar hipotroficul se dezvoltă într-un mediu hipoxic, Robinson J. și coaut. (2003) au propus aprecierea nivelului acestui parametru în scopul supravegherii antenatale eficiente a copilului cu RDIU și pentru stabilirea compromiterii lui intrauterine [12]. Soothill P. și coaut. (1986) au determinat scăderea oxigenării vaselor ombilicale la gestantele cu RDIU al fătului, gradul de hipoxie cronică corelând cu concentrația produselor metabolice, hipercapnie, hiperlactinemie și eritroblastoză. Aceasta a permis de a explica asfixia copiilor hipotrofici la naștere ca urmare a hipoxiei antenatale. Cho Z. și coaut. (1998) au măsurat nivelul lactatului (L) și raportul lactat /piruvat (L/P) în serul fetal la 40 de nou-născuți la termen din grupurile de risc. Autorii au apreciat o creștere semnificativă a ambilor parametri (L – 2750-4500 $\mu\text{mol/l}$ și L/P – 740-2600, versus 2660 $\mu\text{mol/l}$, respectiv 700) comparativ cu sarcinile fiziologice. Autorii susțin că acești indici ar putea prezice apariția encefalopatiei perinatale cu o sensibilitate de 100% și o sensibilitate de 94,5%, deoarece în 6 cazuri din cele analizate copiii au dezvoltat patologie neurologică manifestă la 6-9 luni de viață, păstrând nivelele L și L/P crescute.

Datele literaturii relatează că în RDIU al fătului asociat cu gestoza tardivă se dereglează procesele anaerobe, și aerobe care se manifestă prin scăderea activității lactat- și malat-dehidrogenazei [4]. În urma prezentării unui raport experimental de către Robinson J., Cleary-Goldman J. și colab. (2004), s-a presupus că detectarea lactatului fetal prin Two-Dimensional Localized Proton Magnetic Resonance Spectroscopy poate fi o metodă noninvazivă importantă în managementul hipoxiei cronice suspecte [12]. Astfel, în urma analizei datelor obținute, se impune ideea utilizării lactatului în calitate de marker de diagnostic al hipoxiei perinatale în grupul sarcinilor cu risc crescut de a dezvolta restricția fetală.

Ținând seama de cele expuse, în cadrul lucrării efectuate am stabilit valorile metaboliților oxidului nitric (ON) și acidului lactic (AL) în calitate de markeri biologici de diagnostic al stării *in utero* a fătului. Ne-am propus și determinarea corelației dintre nive-

lul acestora și metodele paraclinice contemporane utilizate (examenul USG și velocimetria Doppler).

Material și metode

Am efectuat un studiu asupra unui număr de 182 de cazuri, dintre care 114 – cu RDIU al fătului ($62,6 \pm 3,6\%$). Numărul total de cazuri cu retard fetal a fost divizat în funcție de gradul de manifestare a acestuia: 54 de cazuri ($47,4 \pm 3,7\%$) cu gradul 1; 32 ($28,1 \pm 3,3\%$) cu gradul 2 și 28 de cazuri ($24,6 \pm 3,2\%$) cu gradul 3. Treizeci și unu de cazuri au fost cu hipotrofie constituțională (HC) ($17,0 \pm 2,8\%$), iar 37 au constituit lotul de control ($20,3 \pm 2,9\%$). Markerii metaboliților ON și AL au fost apreciați în două medii biologice (serul sangvin matern și cel fetal), preluate cu acordul gestantelor incluse în studiu, în stare de repaus, în timpul sarcinii (pentru serul matern) și imediat după naștere (în cazul serului fetal).

Rezultate și discuții

Pe parcursul cercetării am remarcat prezența maladiilor extragenitale în cazurile de retard fetal, cele mai frecvente nosologii întâlnite fiind: patologia renală ($69,3 \pm 3,4\%$), maladiile cardiace ($53,5 \pm 3,7\%$) și patologia respiratorie ($42,1 \pm 3,7\%$); maladiile ginecologice ($32,5 \pm 3,5\%$ din cazuri) ($p < 0,05$). În cazurile cu HC și în lotul de control, maladiile renale au fost apreciate în $61,3 \pm 8,8\%$, respectiv $59,46 \pm 8,1\%$ din cazuri; bolile cardiace – în $48,4 \pm 8,9\%$ și $45,9 \pm 8,2\%$ din cazuri; iar maladiile respiratorii – în $41,9 \pm 8,9\%$, respectiv $37,8 \pm 7,9\%$ din cazuri ($p < 0,05$). Anamneza maternă a fost complicată prin avort medical în 41 de cazuri ($35,60 \pm 3,6\%$) de RDIU al fătului, fiind apreciată într-o pondere relativ omogenă în cazurile cu hipotrofia constituțională (HC) ($32,4 \pm 8,4\%$) și în lotul de control ($32,4 \pm 7,7\%$). În RDIU al fătului, procesul gestațional s-a complicat cu gestoza timpurie în $42,98 \pm 3,7\%$ din cazuri, hipertensiunea indusă de sarcină (HIS) s-a manifestat în $34,2 \pm 3,5\%$ din cazuri. În HC gestoza timpurie a fost remarcată în $38,71 \pm 8,8\%$, iar cea tardivă – în $29,0 \pm 8,2\%$ din cazuri ($p < 0,05$).

În lotul de control au fost apreciate ambele nosologii (gestoza timpurie în $32,4 \pm 7,7\%$ și HIS – în $24,3 \pm 7,1\%$ din cazuri) ($p < 0,05$). Diagnosticul de RDIU al fătului a fost stabilit în baza examenului USG repetat (peste 14 zile) în 104 cazuri, ceea ce a constituit $91,2 \pm 2,1\%$, gradul divers de suferință fetală fiind confirmat la velocimetria Doppler uterină, ombilicală și cerebrală. În 63 de cazuri cu retard fetal ($55,3 \pm 3,7\%$) copiii s-au născut per vias naturalis (PVN), iar în 51 de cazuri ($44,7 \pm 3,7\%$) au fost extrași prin operație cezariană (OC) (programată – în $64,7 \pm 3,5\%$ și în mod urgent – în $35,3 \pm 3,5\%$ din cazuri) ($p < 0,05$). Indicațiile de bază pentru efectuarea OC au fost: stabilirea diagnosticului de RDIU al fătului la examenul USG repetat – în 39 de cazuri ($76,5 \pm 3,1\%$); suferința fe-

tală cronică determinată la velocimetria Doppler – $80,4 \pm 2,9\%$; HIS refractară la tratament antihipertensiv – în $23,5 \pm 3,1\%$ din cazuri. În lotul de control, OC a fost efectuată în $21,5 \pm 3,1\%$ din cazuri ($p < 0,01$), indicațiile de bază pentru intervenție fiind: prezența patologică a fătului ($10,8 \pm 2,3\%$) și decolarea prematură a placentei normal inserate ($8,1 \pm 2,0\%$). Copiii cu HC s-au născut PVN.

Valorile markerilor biologici (metaboliții ON, AL), apreciate pe parcursul studiului în serul sangvin matern și fetal, sunt prezentate în *tabelele 1 și 2*. Primordial, ținem să remarcăm prezența unor valori medii mai mari în cazurile cu RDIU al fătului în serul matern atât pentru metaboliții ON – $5,57 \pm 1,70$ nmol/l, cât și pentru AL – $5,73 \pm 1,72$ mmol/l versus de lotul de control (metaboliții ON – $3,38 \pm 1,34$ nmol/l, iar AL – $1,70 \pm 0,96$ mmol/l) ($p < 0,01$) (*tabelul 1*).

Tabelul 1

Valorile markerilor biologici (metaboliții ON, AL) în serul matern

Loturile	Metaboliții ON, nmol/l	AL, mmol/l
RDIU gr.1	$4,30 \pm 1,50^*$	$3,13 \pm 1,29^*$
RDIU gr.2	$5,10 \pm 1,63$	$6,01 \pm 1,76$
RDIU gr.3	$7,30 \pm 1,93$	$8,05 \pm 2,01$
RDIU (val. medie)	$5,57 \pm 1,70$	$5,73 \pm 1,72$
HC	$3,38 \pm 1,34^{***}$	$1,67 \pm 0,95^{**}$
Lotul de control	$3,38 \pm 1,34^{***}$	$1,70 \pm 0,96^{**}$

Notă: * - $p < 0,05$, comparativ cu RDIU gr.3; ** - $p < 0,01$, comparativ cu RDIU gr.3; *** - $p < 0,05$, comparativ cu RDIU (val. medie).

Această corelație poate fi confirmată și în perioada postpartum, în baza evaluării concentrațiilor markerilor biochimici cercetați în serul sangvin fetal. Din *tabelul 2* se observă faptul că valorile medii ale metaboliților ON ($5,40 \pm 1,68$ nmol/l) și ale AL ($8,21 \pm 2,03$ mmol/l) sunt mai crescute față de cele din lotul de control ($3,32 \pm 1,33$ nmol/l pentru metaboliții ON și $1,80 \pm 0,99$ mmol/l pentru AL).

În urma cercetării efectuate a fost determinată o corelație înaltă între nivelurile markerilor biologici și gradul de suferință fetală ($r=0,84$). Astfel, cele mai crescute valori au fost întâlnite în gradul 3 de retard fetal versus de gradul 1.

Tabelul 2

Valorile markerilor biologici (metaboliții ON, AL) în serul fetal

Loturile	Metaboliții ON, nmol/l	AL, mmol/l
RDIU gr.1	$4,14 \pm 1,48^*$	$3,28 \pm 1,32^*$
RDIU gr.2	$4,97 \pm 1,61^*$	$5,67 \pm 1,71$
RDIU gr.3	$7,09 \pm 1,90$	$8,21 \pm 2,03$
RDIU (val. medie)	$5,40 \pm 1,68$	$5,72 \pm 1,72$

HC	3,31±1,33**	1,82±0,99**
Lotul de control	3,32±1,33**	1,80±0,99**

Notă: *- p< 0,05, comparativ cu RDIU gr. 3; **- p< 0,01, comparativ cu RDIU gr. 3.

În serul matern, în timpul sarcinii nivelul metaboliților ON a constituit 7,30±1,93% nmol/l în gradul 3 de RDIU al fătului, față de 4,30±1,50% nmol/l în gradul 1. Iar valoarea AL a fost de 8,05±2,02% mmol/l în gradul 3 de retard fetal vs. gradul 1 (3,13±% mmol/l) (p<0,01). O situație similară a fost atestată și în perioada post-partum, în urma cercetării nivelului metaboliților ON și AL în serul fetal. În gradul 3 de retard fetal metaboliții ON a avut valoarea de 7,09±1,90% nmol/l vs gradul 1, pentru care a constituit 4,14±1,48% nmol/l. Nivelul AL a fost de 8,21±2,03% mmol/l în gradul 3 de retard fetal față de 3,28±1,32% mmol/l în gradul 1 (p<0,01). În această ordine de idei, a fost determinată și o corelație dintre valorile metaboliților ON și AL în ambele medii de cercetare, care s-au majorat în funcție de gradul de suferință fetală, corelând cu gradul de retard fetal. Conform datelor studiului nostru, mediul optim de apreciere a metaboliților ON în calitate de marker al hipoxiei intrauterine în caz de retard fetal este serul matern (7,30±1,93% nmol/l), iar serul fetal constituie mediul optim de apreciere a AL (8,21±2,0 mmol/l).

Pe parcursul studiului efectuat a fost evaluată interdependența dintre nivelul markerilor biologici cercetați (metaboliții ON, AL) și datele examenelor paraclinice utilizate (USG, velocimetria Doppler). A fost apreciată o corelație directă (r=0,84) dintre concentrațiile metaboliților ON, AL și parametrii de creștere și suferință fetală. Astfel, am ajuns la concluzia că, cu cât nivelul markerilor este mai crescut, cu atât mai pronunțate sunt modificările indicelui de rezistență (IR) și indicelui de pulsilitate (IP) la examenul Doppler uterin și /sau ombilical, ceea ce denotă un grad mai avansat de suferință fetală *in utero*. O

corelație identică a fost observată și între amplasarea parametrilor de creștere fetală intrauterină, în special a masei estimative fetale (MEF), CA și lungimii femurului (LF) fătului între a 3-a și a 10-a percentilă la examenul USG și concentrațiile metaboliților ON și AL. În urma celor expuse, se poate concluziona despre prezența unui grad înalt de corelație dintre datele examenului USG, velocimetria Doppler și nivelul markerilor biochimici studiați (metaboliții ON, AL). Mai mult decât atât, ținem să menționăm că valorile metaboliților ON cuprinse între 4,97±1,61 și 7,09±1,90 nmol/l și valorile AL între 5,67±1,71 și 8,21±2,03 mmol/l în serul matern, apreciate în timpul sarcinii, ar putea constitui indicații fetale directe către finalizarea sarcinii cu RDIU al fătului prin OC, în asociere obligatorie cu datele USG și velocimetriei Doppler.

Este important de a menționa corelația dintre nivelurile markerilor biologici metaboliților ON, AL și modalitatea de finalizare a sarcinii. În nașterile copiilor hipotrofici pe cale naturală, valorile ambilor markeri au fost mai înalte, comparativ cu nașterile prin OC, acest fapt manifestându-se în ambele medii de cercetare. Cele mai crescute valori ale markerilor au fost apreciate în serul fetal (6,0±1,76 nmol/l pentru metaboliții ON și 6,01±1,76 mmol/l pentru AL), datele fiind prezentate în *tabelele 3 și 4*.

Atât valorile metaboliților ON, cât și cele ale AL sunt mai înalte în cazurile cu retard fetal, comparativ cu lotul de control, în care nivelurile ambilor markeri sunt identice în funcție de modalitatea de naștere (*tabelele 3 și 4*).

Un alt aspect important este corelația stabilită, pe parcursul studiului, între nivelul markerilor biologici și starea copilului hipotrofic. Nou-născuții cu retard fetal au fost apreciați cu 7 puncte și mai mult după scorul Apgar în 48 de cazuri (42,1±3,6%), cu 4-6 puncte – în 59 de cazuri (51,8±3,7%), obținând 3 puncte și mai puțin în 7 cazuri (6,1±1,8%) (p<0,01).

Tabelul 3

Valorile metaboliților ON în funcție de modalitatea de naștere

Loturile	Serul matern, nmol/l		Serul fetal, nmol/l	
	PVN	OC	PVN	OC
RDIU	5,18±1,74	4,30±1,50	6,0±1,76	5,10±1,63
Lotul de control	3,38±1,34**	3,38±1,34***	3,31±1,33*	3,31±1,33**

Notă: *- p< 0,01, comparativ cu RDIU; ** - p< 0,05, comparativ cu RDIU; ***-p< 0,05, comparativ cu PVN.

Tabelul 4

Valorile AL în funcție de modalitatea de naștere

Loturile	Serul matern, mmol/l		Serul fetal, mmol/l	
	PVN	OC	PVN	OC
RDIU	5,81±1,73	3,13±1,29	6,01±1,76	5,76±1,73
Lotul de control	1,70±0,96*	1,70±0,96*	1,80±0,99*	1,80±0,99*

Notă: *-p< 0,01, comparativ cu RDIU și cu PVN.

Toți copiii hipotrofici apreciați cu 3 puncte și mai puțin și 1/3 din cei apreciați cu 4-6 puncte au avut valori crescute atât ale ON, cât și ale AL. În 32 de cazuri (86,5±2,53%), nou-născuții din lotul de control au fost apreciați cu peste 7 și doar într-un caz – sub 3 puncte. Toți hipotroficii constituționali au fost apreciați cu ≥7 puncte după scorul Apgar.

Se poate remarca faptul că prezența unui număr mai mare de maladii, evoluția patologică vădită a procesului de gestație și apariția complicațiilor în timpul travaliului, precum și datele examenelor paraclinice (USG, velocimetria Doppler), modalitatea de finalizare a sarcinii și aprecierea nou-născutului conform scorului Apgar au corelat în mod direct cu gradul de suferință fetală, prin urmare cu gradul de RDIU al fătului.

Concluzii

În pofida numeroaselor încercări de a scoate în evidență cei mai importanți parametri biochimici pentru diagnosticarea RDIU al fătului, în prezent nu dispunem de un marker biologic optim, în special în termene timpurii de sarcină, care ar permite să relatăm cu certitudine prezența retardului fetal, ceea ce denotă necesitatea realizării cercetărilor ulterioare. Totodată, posibilitatea de a include un număr mare de markeri biologici în determinarea RDIU al fătului demonstrează complexitatea patologiei date. Datele obținute în cadrul studiului ne conduc la concluzia privind aprecierea metaboliților ON și AL în calitate de markeri de diagnostic al hipoxiei cronice intrauterine, frecvent întâlnite în caz de RDIU al fătului. Este cert faptul că nivelul metaboliților ON și AL corelează cu intensitatea suferinței fetale, apreciate în baza examenelor paraclinice, reflectând astfel gradul de severitate a retardului fetal.

Bibliografie

1. Arbeille P., *Fetal arterial Doppler - IUGR and hypoxia*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1997; 75(1): 51-53.
2. Bartha J.L., Romero-Carmona R. et al., *Human Chorionic Gonadotropin and Vascular Endothelial Growth Factor in Normal and Complicated Pregnancies*, Obstetrics&Gynecology, 2003; 102:995-999.
3. Casanello P., Sobrevia L., *Reduced Activity and Expression of the Cationic Amino Acid Transport Systems y⁺/hCAT-1 and y⁺/hCAT-2B and Lower Activity of Nitric Oxide Synthase in Human Umbilical Vein Endothelial Cells*. <http://circres.ahajournals>, 2006, Org /cgi/content /abstract /91/2/127.
4. Cho Z., Tsou Yau K.Y., Wang P.J., *Clinical application of the measurement of cord plasma lactate and pyruvate in the assessment of high-risk neonates*. Acta Paediatrica, 1998; 87 (7), 764-768.
5. Daikoku N.H., Johnson J.W., Graf G. et al., *Pat-*

terns of intrauterine growth retardation. Obstetrics@Gynecology, 2005; 54 (2): 211.

6. Fignon A., Chaabane A., Arbeille P., *Circulation ombilicale, cérébrale, aortique et rénale du fœtus: retard de croissance hypoxie*. JEMU, 1998 ; 15 : 53-62.

7. Hajek Z., Drbohlav P. et al., *The spectrum of lipids in the intrauterine growth retarded fetus and in the parents*, Ceska Gynecol, 2000, 65(3):123-127.

8. Karowicz-Bilinska A., *Lipid peroxidation in women with gestational hypertension complicated by asymmetric intrauterine growth retardation*, Obstetrics&Gynecology, 2004, 88:1019-1026.

9. Maiese K., *Erythropoietin involves the phosphatidylinositol 3-kinase pathway, 14-3-3 protein and FOXO3a nuclear trafficking to preserve endothelial cell integrity*, Br. J. Pharmacol., 2007; 150(7):839-850.

10. Östlund E., Lindholm H., Hemsén A., Fried G., *Fetal erythropoietin and endothelin-1: relation to hypoxia and intrauterine growth retardation*. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2004, 79(4): 276-282.

11. Sattar N., Greer I.A., Galloway P.J. et al., *Lipid and Lipoprotein Concentrations in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999; 84: 128-130.

12. Robinson J.N., Cleary-Goldman J., Arias-Mendoza F., *Case reports, Detection of Fetal Lactate With Two-Dimensional-Localized Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*, Obstetrics & Gynecology, 2004, 104: 1208-1210.

13. Sattar N., Greer I.A., Galloway P.J. et al., *Lipid and lipoprotein concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999, 84(1), 128-130.

14. Teramoto K.A., Schwartz R., Demons J.K., Widness J.A., *Amniotic fluid erythropoietin concentrations differentiate between acute and chronic causes of fetal death*, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2002, 81 (3): 245-251.

15. Миколайович Я., *Затримка розвитку плода (Патогенез, прогнозування, профілактика і лікування)*, автореферат дисертації, Київ, 2002, 26 с.

16. Филлипов О.С., *Плацентарная недостаточность*, Москва, 2009, 159 с.

Rezumat

RDIU al fătului constituie una dintre cele mai complexe probleme ale obstetricii și perinatologiei contemporane, a cărei incidență crește constant, având influență asupra indicilor perinatali. În acest articol sunt prezentate date despre studiile biochimice asupra retardului de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului, fiind relatăta valoarea markerilor biologici în diagnosticul acestuia. Valorile markerilor biologici (metaboliții ON, AL) reflectă severitatea retardului fetal.

Summary

The IUGR currently constitutes one of the most complex issues of modern obstetrical and perinatal sciences, its incidence constantly increasing and influencing wellbeing

indicators at birth. In this article is presented the data about biochemical research of intrauterine growth restriction (IUGR) and is related the value of biological markers in diagnosis of IUGR. The levels of the biological markers (metabolites of NO, AL) have reflected the severity degree of IUGR.

Резюме

ЗВРП, в настоящее время, является одной из наиболее сложных проблем современного акушерства и перинатологии, частота которого постоянно растет. ЗВРП влияет на перинатальные показатели. В статье представлены данные о биохимических исследованиях и значении биологических маркеров в диагностике ЗВРП. Уровень биологических маркеров (метаболиты окиси азота, молочная кислота) помогли определить степень выраженности ЗВРП.

ROLUL DOPPLEROGRAFIEI ÎN EVALUAREA RETARDULUI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI (revista literaturii)

Liliana Fuior-Bulhac, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Conform ultimelor estimări, incidența retardului de creștere intrauterină (RCIU) în populația generală este mai mare de 8% din toate sarcinile și reprezintă cauza principală în 26% din decesele antenatale, în șirul cauzelor principale ale mortalității intrauterine ocupând locul 7. RCIU este o problemă importantă de sănătate publică atât în țările industriale, cât și în cele în curs de dezvoltare, determinând o morbiditate perinatală foarte variată, 50% dintre nou-născuții cu RCIU având morbiditate pe termen scurt sau lung (hipoglicemie, hipocalcemie, pneumonie prin aspirație de meconiu, dezvoltare neurologică anormală, boli cardiace, hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2). Actualitatea diagnosticării corecte și la timp a retardului fetal este imperativă prin faptul unei incidențe sporite printre copiii noi-născuți afectați a distress-sindromului, a dereglărilor de ritm cardiac. Nou-născuții cu semne de retard fetal necesită o perioadă de dispensarizare prelungită [1].

Etiologia RCIU este diversă, factorii implicați putând fi grupați în patru categorii: factori materni, placentari, fetal și idiopatici [2].

Definiția cel mai des folosită pentru RCIU este imposibilitatea fătului de a-și atinge potențialul său genetic de creștere [3], diferențiindu-se de definiția folosită mai mulți ani de *nou-născut mic pentru vârsta gestațională (small for gestational age-SGA)*,

considerat fiind nou-născutul cu greutatea la naștere sub percentila 10 sau cu peste două deviații-standard (DS) sub media caracteristică vârstei gestaționale [4].

O atenție deosebită merită diferențierea cazurilor de RCIU de cazurile de *făt constituțional mic*. Unele femei au capacitatea de a avea feți constituțional mici. În așa cazuri se recomandă stabilirea curbei de creștere individuală și corelarea ei cu datele normative pentru termenul de sarcină concret. În cazul fetiilor constituționali mici, ei vor menține o creștere individuală, care nu va fi mai joasă de percentila 10 a indicilor normativi sau puțin va depăși limita de jos, dar cu păstrarea ratei creșterii odată cu evoluția sarcinii. În cazul fetușilor cu retard de creștere se determină situarea valorilor indicilor fetometriei sub percentila 10, cu încetenirea sau oprirea totală a curbei de creștere. Fetușii de masă mică sunt bine proporționați și sunt dezvoltăți normal. Fetușii cu retard de creștere intrauterină adesea sunt malnutriți și cu dizmorfisme [5].

Din păcate, putem concluda că fătul este constituțional mic numai după ce excludem un proces patologic, care cere examinarea nou-născutului. De aceea, stabilirea fătului constituțional mic, de obicei, se efectuează retrospectiv, postpartum. Aproximativ 80% din fetuși cu masa la naștere mai mică de percentila 10 reprezintă fetuși constituțional mici și doar în 20% cazuri cauza retardului este patologică [6]. În așa cazuri este de mare ajutor dopplerografia vaselor ce constată circulația materno-placento-fetală, în care întră artera uterină, artera ombilicală, artera cerebrală medie, aorta, ductul venos.

Artera uterină

Viteaza fluxului sangvin pe artera uterină se reduce odată cu avansarea termenului de gestație. Diminuarea inițială la 24-26 s.a. este datorată invaziei trofoblastice a arterelor spiralate, iar descreșterea ulterioară este explicată prin efectul hormonal persistent asupra elasticității peretelui arterial. Diminuarea vitezei pe artera uterină de partea unde este implantată placenta este mai mare, fapt ce se datorează invaziei trofoblastice ce are loc numai pe arterele spiralate placentare, iar reducerea vitezei de altă parte a circulației uterine are loc în rezultatul transmiterii efectului prin colaterale. De obicei, diferența nu depășește 5-10%.

Studiile efectuate pe sarcini cu RCIU au arătat că sporirea rezistenței fluxului pe artera uterină este asociată cu hipoxemie și acidemie [7].

Aceste date sunt confirmate prin studiile histopatologice care au stabilit că în RCIU are loc incapacitatea unei dezvoltări normale a ariei placentare materne în vase de rezistență joasă și astfel se reduce aportul de oxigen și nutrienți spre spațiul intervilos și

numărul capilarelor placentare terminale și arterelor musculare mici în vilii terțiali, respectiv are loc reducerea transferului materno-fetal. RCIU este asociat cu un răspuns calitativ și cantitativ vascular neadecvat la placentare. În ambele condiții există schimbări patologice caracteristice în patul placentar. Sheppard et al. au observat că în sarcinile cu RCIU există schimbări asemănătoare cu leziuni de tipul ateromatozei, care obturează total sau parțial arterele spiralate [8].

Studiile au demonstrat că gravidele cu HTA la care a fost prezentă creșterea rezistenței vasculare pe artera uterină, comparativ cu gravidele hipertensive fără schimbări pe curbele velocimetrice pe artera uterină, au o incidență sporită de a dezvolta preeclampsia, RCIU, abrupția placentară, o durată mai redusă a sarcinii și prognostic neonatal mai rău [9].

Artera ombilicală. Odată cu avansarea gestației, unda Doppler pe artera ombilicală suferă o ridicare a vitezei end-diastolice și descreșterea indicelui de rezistență. Studiile morfopatologice au demonstrat că creșterea rezistenței pe arterele ombilicale devine evidentă în cazul în care 60% din patul vascular placentar este obliterat [10].

În sarcinile cu flux diastolic nul sau inversat pe artera ombilicală, în comparație cu cele cu flux normal, greutatea medie placentară este redusă, iar diametrele vililor terminali – mai scurte. În sarcinile cu RCIU cu lipsa fluxului end-diastolic, comparativ cu cele cu Doppler normal, au fost depistate mai multe vase fetale stem cu hiperplazie medială și obliterare a lumenului, precum și în sarcinile cu flux diastolic inversat sunt mai slab vascularizate vilozitățile terminale, se determină hemoragii stromale, endovasculita hemoragică [11].

În sarcinile cu absența undei end-diastolice pe artera ombilicală numărul capilarelor în vilii placentari terminali se micșorează în număr, sunt mai lungi și au mai puține ramuri decât în sarcina normală.

Reducerea numărului și dezvoltarea insuficientă a vililor periferici duce la o dereglare a extracției de oxigen din spațiul intervilos. Drept comparație, placenta din RCIU cu flux diastolic pozitiv are o dezvoltare normală a arterelor stem, o angiogeneză capilară și dezvoltare a vililor terminali sporite, un semn de mecanism de adaptare [12].

Nicolaides și col. au folosit pentru măsurare probe de gaze din sânge din cordonul ombilical, obținut prin cordocenteză la 39 de fetești cu creștere limitată. Fluxul sangvin end-diastolic a lipsit în 22 de cazuri, 80% din acești fetești s-au dovedit a fi hipoxici și 46% – acidemici. În contrast, doar 12% din fetești cu flux pozitiv diastolic au fost hipoxici și niciunul nu a fost acidemic. Într-un studiu multicentric care include sarcini de mare risc, pacientele au fost împărțite în trei

grupuri, în funcție de velocimetria fluxului în artera ombilicală (flux end-diastolic pozitiv, $n = 214$; absența fluxului end-diastolic, $n = 178$), și flux inversat $n = 67$). În general, rata mortalității perinatale a fost de 28%, iar riscul relativ a fost de 1,0 la pacienții cu flux pozitiv prezent, 4,0 pentru cei cu flux absent și 10,6 pentru cei cu flux inversat. Nou-născuții din grupurile cu flux absent sau inversat aveau o mai mare necesitate de supraveghere în unitatea de terapie intensivă neonatală și au avut un risc mai mare de hemoragii cerebrale, anemie sau hipoglicemie. Pe lângă faptul că sunt marite morbiditatea și mortalitatea, copiii cu RCIU intrauterin care au avut flux nul sau inversat au o incidență crescută pe termen lung de leziuni neurologice permanente [23].

Aorta descendentă. Fluxul diastolic este întotdeauna prezent pe parcursul trimestrelor II și III, iar indicele pulsatil (ID) rămâne constant pe parcursul sarcinii. Fluxul sangvin în aorta descendentă reprezintă suma fluxurilor sangvine spre rinichi, organele abdominale, membrele inferioare, placenta și rezistența pe aceste organe.

Odata cu avansarea sarcinii, IP pe artera ombilicală descrește, ceea ce duce la scăderea rezistenței în compartimentul placentar, în timp ce IP pe aortă rămâne constant, fapt ce se datorează prezenței mecanismului de vasoconstricție compensatoare în alte ramuri mari ale aortei, în special la extremități [14].

Arterele cerebrale medii. IP este semnificativ mai înalt în artera cerebrală medie decât în alte vase cerebrale. Viteza sângelui crește odată cu progresarea sarcinii, iar IP descrește. Unii savanți, studiind viteza sistolică maximală pe artera cerebrală medie, susțin că măsurarea concomitentă a IP și a vitezei maxime pe artera cerebrală medie, oferă mai multă informație clinică decât doar o singură măsurare. Viteza sistolică maximală este un indice predictoriu pentru mortalitatea perinatală mai sensibil decât IP jos și este propus de a fi folosit în investigarea feteștilor ce au Doppler anormal pe artera ombilicală [15].

Ductul venos (DV) - joacă un rol primordial în circulația sângelui oxigenat de la placenta. În circumstanțe normale, 20-30% din sângele bine oxigenat de la placenta este șuntat direct prin DV în atrul drept, pe când 70% este direcționat spre ficat [16]. Diametrul DV măsoară aproximativ 1/3 din vena ombilicală. Hipoxia fetală duce la o sporire a șuntării sângelui prin DV pentru a asigura cu oxigen organele de necesitate vitală [17]. Mecanismul redistribuției fluxului sangvin între ficatul fetal și DV este încă în discuție.

Este clar că creșterea șuntării prin DV este importantă pentru ca micuțul să supraviețuiască stării de stres. Recunoașterea la timp a disstresului fetal este foarte importantă în obstetrică. La fetești compromiși

de RCIU, mai mult de 70% din sângele din vena ombilicală este şuntat prin ductul venos, cu scopul de a asigura o oxigenare mai înaltă a organelor vitale, cum ar fi creierul, inima, suprarenalele, iar perfuzia ficatului este micşorată cu 30%. Acest lucru poate influenţa proliferarea celulelor în organele fetale, deoarece ficatul sintetizează multipli factori de creştere [18].

Reducerea îndelungată a asigurării suficiente cu sânge a ficatului poate fi o verigă importantă în RCIU. Ocluzia ductului venos duce la o creştere semnificativă a proliferării celulare în muşchii scheletari fetali, în cord, rinichi şi ficat şi posibilitatea sporirii mRNA pentru IGF-I şi IGF-II în ficatul fetal. Aceste schimbări sugerează rolul posibil al perfuziei ficatului fetal în procesele de creştere. Ca urmare a creşterii în proporţii a fluxului ombilical care evită ficatul, trecând prin DV din cauza distresului fetal, se poate facilita adaptarea organelor fetale de importanţă vitală. Diagnosticarea creşterii şuntării sporite prin DV, folosind Dopplerul noninvasiv, poate asigura recunoaşterea timpurie a stării compromise hepatice [19].

Această diversitate a sângelui oxigenat şi reducerea fluxului sangvin spre organele de importanţă vitală mai mică, cum ar fi muşchii, intestinalele şi rinichii, îi permite fătului să supravieţuiască o perioadă considerabilă de timp, în special în feteşii sub 30 s.a. Dacă asigurarea cu oxigen a miocardului se reduce, miocardul devine rigid şi presiunea venoasă centrală creşte. Acest lucru poate fi reflectat în viteza fluxului sangvin la nivelul venei cave inferioare, în venele hepatice şi ductul venos. În unul dintre studii [20], din 5% din feteşii cu flux inversat în ductul venos au decedat intrauterin. La 18 feteşi cu Doppler anormal ombilical şi indicele fetoplacentar >1 n-a survenit nici un deces.

Unda A este de obicei pozitivă, dar uneori până la 15 s.a. component negativ poate fi prezent în feteşii normali.

Viteze foarte înalte în ductul venos sunt înregistrate în patologii ce afectează parenhimul hepatic (patologii mitocondriale, infecţii virale, infiltrate leucomoidale, activitate eritropoietică sporită). Circulaţia hiperchinetă (e.g. anemie) este, de asemenea, asociată cu creşterea vitezelor pe ductul venos. Pe lângă faptul că ductul venos reflectă starea intrauterină a fătului, unda fluxului suferă schimbări şi în anumite malformaţii cardiace. Indicii DV nu sunt afectaţi în patologia părţilor stânga ale cordului dar numai în patologia inimii drepte [21].

Hofstaetter şi col. [22] au sugerat că viteza fluxului sangvin în vena hepatică este un predictor mai bun al mortalităţii intrauterine decât DV. Aceasta se poate întâmpla din cauza că vena hepatică este mai aproape de inimă şi fluxul sangvin din lobul hepatic

drept trece preponderent în partea dreaptă a cordului, pe când din DV – în partea stângă a cordului, trecând prin foramenul oval. Ventricolul cardiac stâng în aceste sarcini de obicei funcţionează împotriva unei postsarcini mai diminuate decât ventriculul drept, datorită efectului brain-sparing din hipoxia cronică. Diferenţa în postsarcină poate cauza careva diferenţe în repartizarea semnelor unei iminenţe de insuficienţă cardiacă în cele două vase. Întrucât fluxul de la vena hepatică dreaptă în special ajunge în ventriculul drept, un statut fetal compromis poate deci fi mai bine exprimat în vena hepatică decât DV. Totuşi, DV este de obicei mai uşor de localizat şi de aceea este utilizat în practica clinică.

În prezent analiza profilului velocimetric al circulaţiei sangvine pe DV serveşte drept indicator al decompensării circulatorii [23].

Fluxul inversat pe DV în timpul contracţiei atriale este asociat cu prognoza fetală negativă. În cazul hipoxiei reacţia principală a DV venos este vasodilataţia. Folosind observaţia USG, Bellotti şi col. în 1998 şi 2004 au demonstrat o sporire a diametrului DV în RCIU [24].

Arduini şi col. au examinat feteşii cu RCIU şi au descris relaţia dintre rezistenţa în vasele cerebrale şi starea de oxigenare fetală; scăderea progresivă în rezistenţă a ajuns la nivelul minim cu 2 săptămâni înainte de deceleraţia frecvenţei cardiace fetale. Acest lucru sugerează că gradul maxim de adaptare vasculară la hipoxemie precede gradul critic de afectare a oxigenării fetale. În mod similar, Potts şi col. Au descris o relaţie între răspunsul vascular cerebral şi hipercapnie [25]. Vyas şi col. au raportat că, concomitent cu deficitul sever de oxigen, a existat o creştere bruscă a IP în artera cerebrală medie, sugerând că dilatarea vasculară poate fi suprimată prin dezvoltarea de edem cerebral [26]. O explicaţie alternativă ar putea fi faptul că, în hipoxemia severă, creşterea IP poate fi consecinţa alterărilor fluxului din cauza contractilităţii cardiace reduse şi scăderii absolute a debitului cardiac.

Studiile arteriale Doppler fetale sunt utile în diagnosticul diferenţial al feteşilor mici pentru vârsta gestaţională. În grupul hipoxemic, ca urmare a perfuziei placentare diminuate, IP în artera ombilicală este crescut, iar în artera cerebrală fetală IP este scăzut, în consecinţă, raportul IP între artera ombilicală şi artera cerebrală medie (UA/MCA) este mărit [27]. Bahado-Singh şi col. au relatat că un raport anormal de scăzut cerebro-placentar este asociat cu morbiditate şi mortalitate perinatală crescute şi că raportul îmbunătăţeşte predicţia rezultatelor perinatale în comparaţie cu IP pe artera ombilicală de unul singur. Cu toate acestea, raportul cerebro-placentar nu pare să fie informativ ca

valoare predictivă pentru rezultatul nașterii după 34 săptămâni. La feteșii din al treilea trimestru, raportul dintre IP pe aorta descendentă toracică fetală și artera cerebrală medie poate fi mai util [28]. Nu există dovezi că utilizarea altor vase arteriale periferice, cum ar fi artera renală, artera splenică [29], ar avea avantaj în identificarea de feteși cu RCIU.

Studii efectuate la feteșii cu RCIU au demonstrat că, în vena cavă inferioară, o creștere a fluxului invers în timpul contracției atriale apare cu deteriorarea progresivă fetală, sugerând un gradient de presiune mai mare în atrium drept [30].

Următorul pas al patologiei este extinderea inversării anormale al vitezelor sângelui în vena cavă inferioară spre DV, inducând o creștere a raportului S/A, în special din cauza reducerii componentei A a vitezei. În cele din urmă, o presiune venoasă înaltă induce scăderea vitezei la sfârșitul diastolei în vena ombilicală, provocând pulsații tipice end-diastolice. Dezvoltarea acestor pulsații este aproape de debutul anormal al ritmului cardiac și este frecvent asociată cu acidemia fetală și modificări endocrine.

La acest stadiu, fluxul sangvin coronarian poate fi vizualizat cu viteză mai mare decât în mod normal la feteșii din trimestru III și, în cazul în care feteșii nu sunt extrași, moartea intrauterină poate surveni în câteva zile. Într-un alt studiu s-a încercat de a determina relația dintre vizualizarea circulației sangvine pe arterele coronare la fat cu RCIU, schimbările longitudinale ale curbelor în fluxurile arterial și venos și rezultatele perinatale. Vizualizarea arterelor coronariene coincide cu momentul deteriorării fluxurilor venoase care apar cu 24 de ore înaintea vizualizării arterelor coronare. Această asociere sporește importanța supravegherii prin Doppler a fluxului venos la pacienții cu RCIU, fiind un risc sporit pentru hipoxemie, acidemie și prognostic rezervat [31].

Fluxul venos normal sugerează continuarea compensării fetale, în timp ce fluxul anormal indică defalcarea mecanismelor hemodinamice compensatoare. În cadrul studiului fluxurilor venoase pe vena cavă inferioară și vena ombilicală (pulsația), s-a observat că feteșii cu RCIU cu flux venos anormal au un prognostic perinatal mai nefavorabil în comparație cu acei care au schimbări numai la nivelul arterei ombilicale și celei cerebrale medii. La feteșii cu IP jos pe artera cerebrală medie, Dopplerul venos permite determinarea deteriorărilor posterioare.

Au fost efectuate studii în care s-a încercat stabilirea legăturii dintre RCIU și localizarea placentei în trimestrul II. În toate grupurile examinate, cel mai des RCIU se dezvoltă în cazul localizării laterale a placentei. Mari G. și col. au propus stadializarea RCIU. Au fost evaluate valorile parametrilor cardiovascu-

lari, ultrasonografici și clinici pentru feteșii născuți la 32 s.a. și mai devreme și propusă următoarea stadializare (feteșii cu RCIU au fost stadializați în concordanță cu următorii parametri, cu condiția prezenței a unui criteriu sau mai mulți): I – IP anormal pe artera ombilicală sau cerebrală medie; II – viteza anormală peak sistolică pe artera cerebrală medie, flux diastolic nul sau revers pe artera ombilicală, pulsația venei ombilicale, IP anormal pe ductul venos; III – flux revers pe ductul venos sau pe vena ombilicală, anormalitatea raportului E/A pe valva tricuspidală, regurgitație tricuspidală. Fiecare grup a fost divizat în subgrupuri: A (indicele lichidului amniotic [AFI] < 5 cm) și B ([AFI]>5 cm). De asemenea au fost luate în calcul patologiele materne. Ca urmare s-a dovedit că vârsta gestațională la naștere a fost mai mare în grupul I, comparativ cu alte grupuri. Greutatea la naștere descrește odată cu avansarea grupului. Pacienții din grupul III aveau cel mai jos nivel de lichid amniotic. S-a dovedit o corelație directă între morbiditate, mortalitate și severitatea gradului, deci folosind această gradație se poate determina grupul de feteși cu risc major și o declanșare mai timpurie a nașterii.

Studiile efectuate după naștere, la vârsta de 7 ani, au raportat că feteșii cu RCIU cu viteze anormale în aortă au avut disfuncții neurologice minore și rezultate intelectuale depreciate [32]. Totodată, feteșii care au avut efect brain-sparing nu au avut un risc crescut de handicap neurologic moderat sau sever la vârsta de 2 ani [33]. Aceasta va fi întotdeauna o provocare de a evalua riscurile și beneficiile intervențiilor timpurii unul împotriva celuilalt și este un proces dinamic, în care progresele din medicina fetală și cea neonatală sunt de o importanță crucială pentru consilierea părinților și gestionarea acestor sarcini.

Bibliografie

1. Smith J.F. Jr., *Fetal health assessment using prenatal diagnostic techniques*. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2008; 20(2):152-156.
2. David Peleg, Colleen M., Kennedy, Stephen K. Hunter, *Intrauterine Growth Restriction: Identification and Management*, (American Family Physician, 1998, nr. 1.
3. Bertino E., Milami S., Fabris C., De Curtis M.. *Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not*. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal, Ed., 2007; 92:7-10.
4. Nicolaides K.H., Economides D.L., Soothill P.W., *Blood gases and pH and lactate in appropriate and small for gestational age fetuses*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1989;161:996-1001.
5. Loughna P., *Intrauterine growth restriction: Investigation and management*. Current Obstetrics & Gynecology, 2006; 16: 261-266.
6. Nicolaides K.H., Economides D.L., Soothill

- P.W., *Blood gases and pH and lactate in appropriate and small for gestational age fetuses*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1989; 161:996–1001.
7. Nicolaides K.H., Bilardo C.M., Soothill P.W., Campbell S., *Absence of end diastolic frequencies in the umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis*. Br. Med. J. 1988; 297:1026–1027.
 8. Sheppard B.L., Bonnar J., *An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1981; 88:695–705.
 9. Campbell S., Pearce J.M., Hackett G., Cohen-Overbeek T., Hernandez C., *Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: an early screening test for high risk pregnancies*. Obstet. Gynecol., 1986; 68: 649–653.
 10. Giles W.B., Trudinger B.J., Baird P.J., *Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1985; 92:31–38.
 11. Salafia C.M., Pezzullo J.C., Minior V.K., Divon M.Y., *Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth-restricted fetuses*. Obstet Gynecol 1997; 90:830–836.
 12. Todros T., Sciarrone A., Piccoli E., Guiot C., Kaufmann P., Kingdom J., *Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction*. Obstet. Gynecol., 1999; 93:499–503.
 13. Valcamonica A., Danti L., Frusca T., Soregaroli M., Zucca S., Abrami F., Tiberti A., *Absent enddiastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994; 170:796–801.
 14. Vyas S., Nicolaides K.H., Bower S., Campbell S., *Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1990; 97:797–803.
 15. Mari G., Hanif F., Kruger M., Cosmi E., Santolaya-Forgas J., Treadwell M.C., *Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses*. Ultrasound. Obstet. Gynecol., 2007; 29(3):310-316.
 16. Rudolph A.M., Heymann M.A., *The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow*. Circ Res 1967; 21:163–184.
 17. Tchirikov M, Eisermann K, Rybakowski C, Schröder HJ. *Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia in fetal lambs*. Ultrasound Obstet. Gynecol., 1998; 11: 426–431.
 18. Haugen G., Kiserud T., Godfrey K., Crozier S., Hanson M., *Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term*. Ultrasound Obstet. Gynecol., 2004; 24: 599–605.
 19. Sjogren K., Liu J.L., Blad K., Skrtic S., Vidal O., Wallenius V., LeRoith D., Tornell J., Isaksson O.G., Jansson J.O., Ohlsson C. *Liver-derived insuline-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96: 7088–7092.
 20. Hecher K., Ville Y., Snijders R. et. al., *Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome*. Ultrasound Obstet. Gynecol., 1995; 5:318-324.
 21. DeVore G.R., Horenstein J., *Ductus venosus index: A method for evaluating right ventricular preload in the second trimester fetus*. Obstet. Gynecol., 1993; 3:338-342.
 22. Kiesreud T., Eik-Nes S.H., Hellevik L.R. et. al., *Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases*. J. Mat. Fetal Invest. 1993; 3:15-20.
 23. Hofstaetter C., Gudmundsson S., Hansmann. *Venous doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses*. Ultrasound Obstet. Gynecol., 2002; 20:233-239.
 24. Bellotti M., Pennati G., De Gasperi C., Bozzo M., Battaglia F.C., Ferrazzi E., *Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses*. Am. J. Obstet. Gynecol., 2004; 190: 1347–1358.
 25. Arduini D., Rizzo G., Romanini C., *Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses*. Obstet. Gynecol., 1992; 79:605–610.
 26. Potts P., Connors G., Gillis S., Hunse C., Richardson B., *The effect of carbon dioxide on Doppler flow velocity waveforms in the human fetus*. J. Dev. Physiol., 1992; 17:119–123.
 27. Gramellini D., Folli M.C., Raboni S., Vadora E., Meriardi A., *Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome*. Obstet. Gynecol., 1992; 74:416–20 61.
 28. Bahado-Singh R.O., Kovanci E., Jeffres A., Oz U., Deren O., Copel J., Mari G., *The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1999; 180:750–756.
 29. Vyas S., Nicolaides K.H., Campbell S., *Renal artery flow velocity waveforms in normal and hypoxemic fetuses*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1989; 161:168–172.
 30. Capponi A., Rizzo G., Arduini D., Romanini C., *Splenic artery velocity waveforms in small for gestational age fetuses: relationship with pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1997; 176:300–307.
 31. Baschat A.A., Gembruch U., Reiss I., Gortner L., Diedrich K., *Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome. The heart sparing effect*. Ultrasound Obstet. Gynecol., 1997; 9:162–172.
 32. Mari G., Hanif F., Drennan K., Kruger M., *Staging of intrauterine growth-restricted fetuses*. J. Ultrasound Med., 2007; 26(11):1481-1489.
 33. Ley D., Laurin J., Bjerre I., Marsal K., *Abnormal fetal aortic velocity waveform and minor neurological dysfunction at 7 years of age*. Ultrasound Obstet. Gynecol., 1996; 8:152–159.

Rezumat

Retardul de creştere intrauterină (RCIU) a fătului reprezintă un diagnostic complex în obstetrică. Progresele

din domeniul obstetricii și al neonatologiei au îmbunătățit foarte mult posibilitățile de diagnostic prenatal al feților cu întârziere în creșterea intrauterină. Ultrasonografia Doppler este o metodă noninvasivă de studiu al hemodinamicii fetale. Investigarea arterelor uterine și ombilicale prezintă informație referitor la perfuzia circulației utero-placentare și fetoplacentare. Respectiv prin studiul Doppler al anumitor organe fetale pot fi depistate anumite modificări hemodinamice care apar ca răspuns la hipoxemia fetală, iar cunoașterea succesivității schimbărilor indicilor vasculari arteriali și venoși permit monitorizarea stării intrauterine a fătului.

Summary

Intrauterine growth restriction (IUGR) of the fetus represents a complex diagnosis in obstetrics. Advances in obstetrics and neonatology have greatly improved the possibilities for prenatal diagnosis of fetuses with intrauterine growth restriction. Doppler ultrasonography is supposed to be a non-invasive method to study fetal hemodynamics. Investigation of uterine and umbilical arteries presents information on perfusion of the uteroplacental and placental circulation, respectively by Doppler study of certain fetal organs some hemodynamic changes that occur in response to fetal hypoxemia can be detected, and knowing the sequence of the arterial vascular and venous changes permit monitoring of the intrauterine fetal condition.

Резюме

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) является комплексным диагнозом в акушерстве. Прогресс в акушерстве и неонатологии улучшил возможность пренатальной диагностики плодов с задержкой внутриутробного развития. Допплерография является неинвазивным методом обследования гемодинамики плода. Исследование маточных артерий и артерий пуповины представляет информацию о материнско-маточно-фетальном кровообращении. Используя этот метод в обследовании различных органов плода, возможно обнаружение гемодинамических изменений, которые появляются вследствие гипоксии плода, а освоение последовательности изменений сосудистых индексов в артериях и венах позволяет мониторизировать внутриутробное состояние плода.

OPTIMIZAREA CONDUITEI MEDICALE ÎN BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ ACUTĂ

Cătălin Cauș, asistent univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Creșterea numărului de pacienți cu boala inflamatorie pelvină (BIP) pe glob este determinată de migrația populației, schimbarea comportamentului

sexual în rândurile tineretului, scăderea imunității și influența nefavorabilă ecologică [5]. În ultimele decenii s-au intensificat studiile despre BIP, obținându-se anumite succese în stabilirea factorilor predispozanți, etiopatogenetici, a metodelor de diagnostic și a manifestărilor clinice. Boala inflamatorie pelvină ocupă locul I în structura patologiei ginecologice și constituie 60-65% cazuri din pacientele consultate de medicii-ginecologi [4, 7].

Infecțiile urogenitale stau la baza multor patologii ginecologice și obstetricale cu urmări grave asupra funcțiilor menstruale, sexuale și reproductive [10]. În condițiile actuale această patologie se caracterizează prin unele particularități: creșterea frecvenței de îmbolnăvire cu flora condiționat patogenă, creșterea antibioretistenței microorganismelor, transformarea manifestărilor clinice din forme clasice în forme șterse cu evoluție atipică, fapt ce creează dificultăți în diagnostic [2]. Minimalizarea diagnosticului la etapa de ambulatoriu, tratamentul medical neadecvat, probele de laborator efectuate și interpretate incorect favorizează apariția formelor complicate de BIP [3]. Краснопольский В.И. (2001) menționează că cu cât mai mult durează procesul inflamator, cu atât mai mică este șansa de păstrare a funcției reproductive. Durata îndelungată a bolii conduce la forme complicate, ca peritonita, sepsisul, și se caracterizează prin evoluția instabilă a procesului inflamator, cu dereglări specifice caracterizate prin pierderea organelor și funcțiilor reproductive, cu letalitate înaltă. Profilaxia complicațiilor imediate și celor tardive, precum și a recidivelor de adresarea timpurie, stabilirea diagnosticului prin evaluarea gradului de gravitate a bolii, de localizare și răspândire a procesului [1].

Alegerea metodelor de diagnostic clinic, paraclinic, instrumental depinde de medic, de experiența, calificarea și cunoștințele teoretice ale acestuia, de capacitatea de a le aplica în practică. Componenta medicamentoasă este necesară de a fi efectuată înainte și imediat după intervenția chirurgicală, asigurând astfel eficacitatea tratamentului în ansamblu cu reabilitarea și revenirea la starea de până la boală [1, 8]. Actualitatea studiului aprofundat este motivată de manifestarea proceselor inflamatorii care au tendință de cronicizare și generalizare, cu dezvoltarea schimbărilor patofiziologice și patomorfologice ale țesuturilor, cu implicare în procesul patologic al sistemelor neurologice, endocrine, reproductive etc. Odată cu creșterea numărului de cazuri, se acordă atenție sporită acestor probleme, căutându-se modalități și alternative optime de prevenire și răspândire a BIP.

Scopul studiului constă în studierea particularităților de diagnostic și de optimizare a conduitei medicale a pacientelor cu boală inflamatorie pelvină acută

Materiale și metode

Au fost analizate fișele medicale a 410 paciente spitalizate cu BIP acut în secția de ginecologie septică a IMSP SCM nr. 1 pe parcursul anilor 2002-2008, la care au fost studiați următorii parametri: momentul debutului maladiei, modul de adresare a pacientelor, particularitățile de diagnostic ambulatoriu și spitalicesc, evoluția bolii, principiile de conduită medicală. Toate pacientele incluse în studiu au fost selectate după criteriile *Centers for Disease Control and Prevention*, 2002, (CDC) despre BIP, conform unei anchete speciale [9].

Rezultate și discuții

Analiza informațiilor acumulate ne-a permis să stabilim următoarele date: pacientele internate cu trimitere de la instituții medicale au reprezentat 169 (41,2%) de cazuri, comparativ cu bolnavele cu autoadresare – 241 (58,8%) de cazuri. Rezultatele obținute arată că durata de la debutul maladiei până la internare a fost: până la 4 zile în 111 (27,1%) cazuri, de la 5 la 7 zile – în 196 (47,8%) de cazuri, iar mai mult de 8 zile – în 103 (25,1%) cazuri. Investigațiile efectuate în instituțiile medicale specializate, care au trimis pacientele spre spitalizare, au fost: ecografie în 70 (17,1%) de cazuri, radiografii în 9 (2,2%), analiza generală de sânge în 275 (67,1%) de cazuri, consult ginecologic în 214 (52,2%) de cazuri. La 387 (94,4%) de paciente la internare li s-a efectuat analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei. În baza cercetării efectuate, am constatat că doar în 256 (62,4%) de cazuri creșterea numărului de leucocite și VSH crescută sunt unicii indicatori ai gradului de gravitate a procesului inflamator și markeri ai evoluției bolii, pe când proteina C reactivă a fost utilizată în doar 6 (1,46%) cazuri.

Analizând metodele paraclinice efectuate de către pacientele spitalizate, am determinat că ecografia organelor genitale a fost făcută în 91 (22,3%) de cazuri. Acest examen a fost efectuat în primele 6 ore în 89 (21,5%) de cazuri de la internare, de la 7 la 12 ore – în 147 (34,5%) de cazuri, în altele 108 (27,1%) cazuri – la 24 de ore, și 47 (11%) de cazuri – în intervalul de 48-72 de ore. Totodată, s-a constatat că în 16 (5,1%) cazuri ecografia nu a fost efectuată în timpul spitalizării. După rezultatele însămânțării bacteriologice a fost determinată prezența monoinfecției în 94 (23,4%) de cazuri, floră mixtă – în 214 (52,3%), iar în 102 (24,3%) cazuri nu a fost posibilă determinarea. Însămânțări bacteriologice după puncție din spațiul Douglas au fost făcute doar în 18 (4,4%) cazuri, pe când din căile genitale au fost colectate în 382 (93,2%) de cazuri. De menționat că însămânțări bacteriologice intraoperatorii s-au colectat în timpul laparotomiilor în 14 (9,2%) cazuri, iar în timpul laparoscopiilor – în doar 5 (3,6%) cazuri.

Tratament exclusiv medicamentos s-a constatat în 175 (42,6%) de cazuri, comparativ cu cel chirurgical – 235 (57,3%) de cazuri. Pacientele supuse laparotomiei au constituit 65,8% din cazuri, comparativ cu cele supuse laparoscopiei – 34,2%. Forme medii de BIP (salpingite) au fost înregistrate în 86 (20,8%) de cazuri, forme complicate de BIP acut (abcese, piosalpinx, piovar, tumori tuboovariene) – în 183 (44,6%) de cazuri, iar forme grave de BIP acut (pelvoperitonită, peritonită, sepsis) au fost prezente în 141 (33,4%) cazuri. Spitalizarea pacientelor până la 5 zile s-a constatat în 49 (11,7%) de cazuri, în 176 (43,8%) de cazuri a fost timp de 6-9 zile, pe când spitalizarea de 10-13 zile a fost în 107 (26,2%) cazuri, aflarea în staționar mai mult de 14 zile fiind în 78 (18,3%) de cazuri.

La peste 1/2 din pacientele care au avut trimitere spre spitalizare din instituții medicale, diagnosticul de BIP acut a fost stabilit doar pe baza analizei generale de sânge și a examenului ginecologic, în doar 1/6 din cazuri s-au utilizat metode paraclinice. Numărul mare de forme complicate și grave este cauzat de adresarea tardivă a pacientelor, de durata debutului maladiei și de investigarea incompletă. Nivelul VSH și numărul de leucocite nu poate determina gravitatea procesului inflamator, dar poate constata prezența lui, iar în 1/3 din cazuri acești parametri au fost neinformativi. Presupunem că la 1/4 dintre cazuri prin analiza bacteriologică nu a fost posibilă determinarea agentului cauzal al BIP, din motivul că nu s-au respectat regulile de colectare, de păstrare și transportare. Numărul mic de însămânțări intraoperatorii poate însemna, că însămânțarea bacteriologică nu este obligatorie la pacientele cu BIP acut și este efectuată fie în formele cele mai grave, fie la discreția medicului. Metoda ecografică rămâne a fi metoda de linia a doua și se efectuează cu întârziere, în 1/2 din cazuri este efectuată după 12 ore de la internare, în 1/8 din cazuri nu este indicată pe perioada de spitalizare. Durata spitalizării de peste 10 zile în 1/2 din cazuri este prezentă în formele grave de BIP acut.

Frecvent sunt încălcate principiile corecte de diagnosticare, și tratament al BIP, uneori diagnosticul este pus doar în baza datelor obiective și a examenului ginecologic, fără confirmare paraclinică, altele doar în baza rezultatelor de laborator. În final, hipodiagnosticul trece în hiperdiagnostic și corespunde unor conduite terapeutice neraționale și nemotivate. În ambele cazuri, lipsa unor principii clare de stabilire a diagnosticului și conduitei medicale, lipsa unui ghid național al acestei maladii creează premise de apariție a erorilor statistice, hipo- sau hiperdiagnosticare nerațională, tratamente neadecvate ce favorizează dezvoltarea rezistenței la antibiotice și apariția for-

melor grave ale bolii, cu dezvoltarea complicațiilor imediate și la distanță.

Pentru a optimiza conduita medicală a pacientelor cu BIP, trebuie utilizate și la etapa de ambulatoriu criteriile de stabilire a diagnosticului de BIP propuse privind CDC 2002 [9]. Astfel vor fi evitate internările tardive și prevenite formele complicate ale maladiei. Consultând literatura de specialitate din străinătate pe problema BIP acute, am constatat că metodele de diagnostic evoluează de la an la an, iar principiile de conduită medicală periodic sunt revizuite și optimizate. Efectuând studiul prospectiv în perioada 2009-2011, am constatat că principiile de diagnostic, tratament, conduită medicală sunt aceleași de-a lungul anilor.

Concluzii

Analizând rezultatele obținute, am constatat:

1. În diagnosticul BIP acut se propune utilizarea markerilor proinflamatori cu proprietăți mai mari de apreciere și prognosticare a gradului de gravitate a bolii, în scopul optimizării tacticii medicale.
2. Efectuarea ecografiei până la 6 ore la toate pacientele internate ar asigura o calitate net superioară a diagnosticului timpuriu și ne-ar permite să precizăm localizarea, extinderea, afectarea și orientarea în conduita de tratament și posibilul prognostic.
3. Examenul bacteriologic și antibiograma sunt esențiale în stabilirea etiologică a maladiei, însă nerespectarea regulilor de colectare, păstrare și transportare tardivă până la 48 de ore duce la neidentificarea agentului patogen.
4. Este absolut necesară implementarea unui protocol de conduită medicală la pacientele cu BIP acut, care urmează a fi revizuit o dată în an, la fel instruirea continuă a personalului medical și promovarea noilor metode de diagnostic fiind esențiale.

Bibliografie

1. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А., *Гнойная гинекология*, Москва: Медпресс, 2001: 34-120.
2. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., *Гнойные воспалительные заболевания придатков матки*, Москва: Медицина, 1996: 255.
3. Тумарев А.В., Затонских Л.В., Штыров С.В. и др., *Диагностическая и оперативная лапароскопия при острых заболеваниях у гинекологических больных*, Рос. вест. акуш.-гин., 1996; 1: 41-45.
4. Balbi G., Piscitelli V., Di Grazia F., *Acute pelvic inflammatory disease: comparison of therapeutic protocols*, Minerva Ginecol., 1996; 48:19-23.
5. Buchan H., Vessey M., Goldacre M., Fairweather J., *Morbidity following pelvic inflammatory disease*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1993; 100(6): 558-562.

6. Gardo S., *Inflammation of the pelvis minor*; Orv. Hetil., 1998; 139(36) 2115-2120.

7. Kottmann L.M., *Pelvic inflammatory disease: clinical overview*, J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs., 1995; 24(8):759-767.

8. Quan M., *Pelvic inflammatory disease: diagnosis and management*, J. Am. Board Fam. Pract., 1994; 7(2) 110-123.

9. Stamatian F., Preda Gh., *Boala inflamatorie pelvină. Infecțiile în ginecologie*, Cluj, 2003; 152.

10. Westrom L., *Diagnosis and treatment of salpingitis*, J. Reprod. Med., 1997; 28: 703-708.

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele unui studiu retrospectiv, efectuat pe un număr de 410 paciente internate în secția de ginecologie septică în perioada 2002-2008, cu diagnosticul de boală inflamatorie pelvină (BIP) acută. Au fost studiate fișele de observație clinică și extrase date pentru a le analiza și atrage unele concluzii. S-a constatat că până în prezent este utilizat același standard de analize clinice și paraclinice, neadaptat în totalitate cerințelor și situației de azi, cu unele erori în colectarea, păstrarea și transportarea probelor medicale. A fost determinat că pentru a obține succese în tratamentul BIP, este nevoie de un protocol de conduită medicală ce trebuie revizuit anual.

Summary

The present article includes retrospective study results on 410 clinical observation cards of the patients with acute pelvic inflammatory disease (PID). Were studied by clinical observation records and extracted data for the analysis and make some conclusions. We found that medical diagnosis didn't change in the last years. It was determined that to be successful in the treatment of PID is needed to conduct a national protocol, to be reviewed annually in compliance with strict rules for the collection, storage and transportation of medical samples. The success of treatment and clinical results depends on appropriate medical care.

Резюме

Результат ретроспективного исследования, проведенного у 410 пациентов, поступивших в отделение септической гинекологии в период с 2002 по 2008 год с диагнозом острое воспаление органов малого таза. Были изучены истории болезни наблюдения, извлечены данные для анализа и сделаны некоторые выводы. Было установлено, что до сих пор используются те же стандартные клинические и лабораторные анализы еще не полностью адаптированные к сегодняшнему дню, с некоторыми ошибками в процессе сбора, хранения и транспортировки медицинских образцов. Было установлено, что для успешного лечения необходимо иметь медицинский протокол, который будет ежегодно пересматриваться.

PEDIATRIE

PARTICULARITĂȚILE MODIFICĂRILOR SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV LA COPIII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ ȘI TULBURĂRI FUNCȚIONALE CARDIACE

Lilia Romanciuc, asist. univ.,

Ninel Revenco, dr. hab., în med., prof. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul
de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii
Sănătății Mamei și Copilului.

Introducere

Dereglările vegetative sunt cele mai răspândite stări patologice neinfecțioase la copii și adolescenți [9]. Incidența acestor dereglări vegetative în populație, inclusiv la etapa de pubertate, constituie 25-80% [7]. La copii incidența dereglărilor vegetative variază între 30% și 50%. La vârsta de școlar disfuncția vegetativă se estimează de 2.5 mai frecvent la fetele în comparație cu băieții, la preșcolari tulburarea vegetativă cu semne clinice de debut constituie până la 540 cazuri la 1000 de copii [8]. Majoritatea savanților atribuie un rol primordial în patogenia prolapsului de valvă mitrală idiopatic (primar) disfuncției sistemului nervos vegetativ ce determină tabloul clinic variat la acești pacienți [1, 4, 5, 11].

Datele raportate de T. Pleskacevskaia (2000) atestă prezența în prolapsul de valvă mitrală la copiii de vârstă 3-15 ani a statutului vegetativ cu predominarea inițială a simpaticotoniei (40.2%) și a reactivității vegetative hipersimpaticotonice în 60% cazuri [10].

Scopul studiului a fost studierea modificărilor sistemului nervos vegetativ la copiii cu prolaps de valvă mitrală și tulburări funcționale cardiace.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 de copii, dintre care 160 (84,2%) copii cu PVM gradul I, gradul II și TFC, spitalizați în secția de cardiologie a IMSP ICȘDOSMC, în perioada 2004-2009, cu adresare primară cu dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate și dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităților) și 30 (15,79%) copii sănătoși (lotul-martor). Vârsta medie a pacienților lotului de bază a fost de $13,32 \pm 0,23$ ani, în lotul-martor vârsta medie a fost $12,2 \pm 0,72$ ani ($p > 0,05$). După apartenența de sex, lotul pacienților

cu PVM și TFC a inclus 86 fete (53,75%) și 74 băieți (46,25%). Diagnosticul de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerințele Ghidului Practic al Asociației Americane a Inimii în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006 [2, 3]. Diagnosticul de TFC a fost stabilit în conformitate cu criteriile clinice și clasificările propuse de Vein A. (1998), Neudahin E. (2003), Kozlova L. (2003, 2008) [6].

Copiii cu PVM și TFC au fost examinați în modul următor: anchetarea, examenul clinic standard, parametrii hemodinamici și tonusul vegetativ inițial și reactivitatea vegetativă.

Examenul clinic a inclus evaluarea clasică a pacientului, cu aprecierea particularităților sistemelor cardiovascular, digestiv, pulmonar, endocrin, altor sisteme și organe, cu determinarea indicilor hemodinamici (FCC, TAs și TAd).

Monitorizarea hemodinamică a valorilor TAs și TAd a fost efectuată conform metodei-standard cu ajutorul sfigmomanometrului în poziția clinostatică a pacientului, după o perioadă de 10 minute repaus, în timpul examenului inițial și zilnic în orele matinale și la prezența acuzelor, cu determinarea ulterioară a valorilor FCC.

Cardio-intervalografia (CIG) a fost efectuată în secția de diagnostic funcțional a IMSP ICȘDOSMC, la aparatul „ЭКГТ-03М2”, cu determinarea tonusului vegetativ inițial și a reactivității vegetative. Rezultatele au fost apreciate în conformitate cu recomandările metodice, elaborate de Kuberg M. și colab. în 1985 [9]. Tonusul vegetativ inițial a fost apreciat după valoarea IE, determinată în poziție orizontală, și s-a considerat tonus vegetativ inițial eutonice – 30-90 unități convenționale; vagotonie – mai mic de 30 unități convenționale; simpaticotonie – 90-160 unități convenționale; hipersimpaticotonie – în prezența valorilor mai mari de 160 unități convenționale. Reactivitatea vegetativă a fost apreciată prin determinarea raportului indicelui de efort în poziție verticală și în poziție orizontală.

Rezultate și discuții

Ponderea acuzelor la nivelul sistemului nervos vegetativ examinate în studiul nostru este reflectată în *tabelul 1*. Rezultatele din tabel relevă că excitabilitatea a fost mai frecventă la copiii din lotul de bază – 139 (86,87%) versus 11 (36,67%) copii în lotul-martor ($p < 0,001$). Dispoziția labilă a fost estimată la copiii cu PVM și TFC în 139 (86,87%) vs 17 (56,67%) cazuri, cu diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$).

Transpirațiile la copii au fost mai frecvent întâlnite în grupul pacienților de bază – la 106 (66,25%) vs 11 (36,67%) copii din lotul-martor ($p < 0,01$). Prezența extremităților reci și marmorene a fost mai semnificativă la pacienții cu PVM și TFC, estimate la 61,25% și 51,88% copii vs 26,67% și 16,67% copii din lotul-martor ($p < 0,001$). Fobia a fost prezentă la copiii lotului de bază în 46 (28,75%) vs 2 (6,67%) cazuri în lotul-martor ($p < 0,01$).

Dereglarea somnului a predominat în lotul de bază, atestându-se la 21 (13,13%) vs 1 (3,33%) copil, cu o diferență ne semnificativă statistic ($p > 0,05$).

În virtutea celor atestate, putem afirma că tabloul clinic la copiii cu PVM și TFC este determinat de prezența semnelor disfuncției vegetative, așa ca excitabilitate, dispoziție labilă, anxietate și transpirații.

Cardio-intervalografia reflectă dinamica dezvoltării și periodicitatea includerii mecanismelor de reglare a ritmului sinusal cardiac. Examinarea tonusului vegetativ inițial în sistemul cardiovascular a devenit mult mai eficientă cu introducerea în practică a cardio-intervalografiei, ce are la bază analiza matematică a variabilității ritmului cardiac sinusal, ca indicator al

activității adaptative compensatoare a organismului integru.

Cardio-intervalografia cu aprecierea tonusului vegetativ inițial și a reactivității vegetative a fost efectuată la 167 copii: 144 (86,23%) din lotul de bază și 23 (13,77%) din lotul-martor. Tonusul vegetativ inițial a fost apreciat după indicele de efort inițial, determinat în poziție orizontală, cu măsurarea a 100 cicluri cardiace în derivația II, unde intervalul RR are prezentat unitatea de măsură. Valorile determinate sunt prezentate în tabelul 2.

Indicele Mo în poziție orizontală – durata medie a intervalului RR – în lotul de bază a constituit $0,81 \pm 0,02$ sec. vs $0,84 \pm 0,05$ în lotul-martor. În poziție verticală valorile medii ale acestui parametru au fost de $0,60 \pm 0,01$ și, respectiv, de $0,63 \pm 0,02$ sec. în lotul-martor ($> 0,05$). Valorile medii ΔX – diferențele dintre durata intervalului RR maximal și minimal pe itinerarul a 100 de cicluri cardiace înregistrate – au constituit în poziție orizontală – $0,23 \pm 0,01$ sec. la copiii cu PVM și TFC și $0,21 \pm 0,03$ sec. în lotul-martor; determinările în poziție verticală în loturile comparate au constatat $0,18 \pm 0,01$ sec. și, respectiv,

Tabelul 1

Ponderea manifestărilor vegetative la copiii investigați

Manifestări vegetative	Lotul I (PVM și TFC), n=160 (%)	Lotul II (martor), n=30 (%)	χ	p
Excitabilitate	139 (86,87)	11 (36,67)	38,32	<0,001
Dispoziție labilă	139 (86,87)	17 (56,67)	15,7	<0,001
Transpirații	106 (66,25)	11 (36,67)	9,34	<0,01
Extremități reci	98 (61,25)	8 (26,67)	12,25	<0,001
Anxietate	92 (57,5)	3 (10)	22,8	<0,001
Extremități marmorene	83 (51,88)	5 (16,67)	12,59	<0,001
Fobie	46 (28,75)	2 (6,67)	6,52	<0,01
Dereglări de somn	21 (13,13)	1 (3,33)	2,37	>0,05

Tabelul 2

Valorile cardio-intervalografiei înregistrate în poziții orizontală și verticală la copiii din loturile analizate, (n=167)

Valorile	Lotul I, n=144	Lotul II (martor), n=23	p
	M±m	M±m	
Mo, sec. poziție orizontală (p.o.)	$0,81 \pm 0,02$ (0,38-1,60)	$0,84 \pm 0,05$ (0,52-1,28)	>0,05
ΔX , sec. (p.o.)	$0,23 \pm 0,01$ (0,02-0,90)	$0,21 \pm 0,03$ (0,06-0,56)	>0,05
AMo, % (p.o.)	$26,96 \pm 1,09$ (10,0-100,0)	$24,87 \pm 1,74$ (16,0-46,0)	>0,05
IE, un (p.o.)	$146,28 \pm 19,7$ (10,0-2400,0)	$156,0 \pm 34,6$ (15,0-566,0)	>0,05
Mo, sec. poziție verticală (p.v.)	$0,60 \pm 0,01$ (0,34-1,0)	$0,63 \pm 0,02$ (0,46-0,82)	>0,05
ΔX , sec. (p.v.)	$0,18 \pm 0,01$ (0,02-0,52)	$0,21 \pm 0,02$ (0,04-0,56)	>0,05
AMo, % (p.v.)	$29,52 \pm 0,92$ (12,0-74,0)	$26,7 \pm 2,62$ (10,0-60,0)	>0,05
IE, un (p.v.)	$265,72 \pm 28,3$ (13,0-2666,0)	$218,91 \pm 67,03$ (29,0-1500,0)	>0,05
IE, un raportul	$3,53 \pm 0,47$ (0-36,0)	$1,85 \pm 0,43$ (0,14-10,0)	<0,01

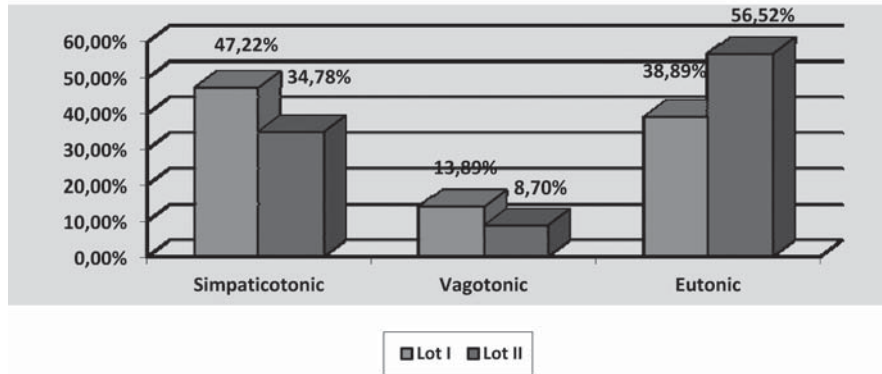


Figura 1. Caracteristicile tonusului vegetativ inițial la copiii investigați, (n=167).

0,21±0,02 sec., diferențele sunt ne semnificative statistic. Valorile medii AMo, % reprezintă numărul de intervale RR egale cu valoarea duratei mai frecvent întâlnite a intervalului RR, raportat la numărul total de cicluri cardiace înregistrate, și s-au prezentat precum urmează: 26,96±1,09 în lotul general vs 24,87±1,74 în lotul-martor în poziție clinostatică, iar la trecerea în poziție verticală s-a făcut remarcată o creștere a valorilor la 29,52±0,92 din copiii cu PVM și TFC vs 26,7±2,62 în lotul-martor (>0,05).

Indicele de efort în poziție orizontală s-a estimat în medie de 146,28±19,7 unități convenționale (U.C.) la pacienții cu PVM și TFC vs 156,0±34,6 U.C. la copiii sănătoși; în poziție verticală valorile medii au manifestat o creștere în lotul de bază până la valorile de 265,72±28,3 vs 218,91±67,03 U.C. în lotul-martor (p>0,05). Raportul indicelui de efort în poziție verticală la indicele de efort în poziție orizontală a constituit 3,53±0,47 în lotul de bază și 1,85±0,43 la copiii sănătoși, diferența constatată este semnificativă statistic (p<0,01).

Valorile tonusului vegetativ inițial sunt prezentate în figura 1.

Așadar, aveau un tonus vegetativ inițial simpaticotonic 76 (45,51%) copii din loturile examinate, indicele fiind prevalent la pacienții cu PVM și TFC – 68 (47,22%) vs 8 (34,78%) copii din lotul-martor (p>0,05). Tonusul vegetativ inițial eutonic a predominat, firește, la copiii din lotul-martor – 56,52%

vs 38,89% printre copiii cu PVM și TFC (p>0,05). Tonusul vegetativ inițial vagotonic a fost mai semnificativ în lotul de bază – 20 (13,89%) pacienți vs 2 (8,70%) în lotul de copii sănătoși (p>0,05).

Copiii cu PVM și TFC din lotul de bază, care a inclus 67 (46,53%) băieți și 77 (53,47%) fete, au fost examinați prin cardio-intervalografie cu aprecierea tonusului vegetativ inițial și a parametrilor reactivității vegetative. Pacienții cu PVM și TFC au fost subdivizați în trei subloturi, în funcție de tonusul vegetativ inițial: sublotul I (n=68, 42 fete și 26 băieți) – copii cu tonus vegetativ inițial simpaticotonic; sublotul II (n=20, 8 fete și 12 băieți) – copii cărora li s-a apreciat tonus vegetativ inițial vagotonic; sublotul III (n=56, 27 fete și 29 băieți) includea pacienți cu tonus vegetativ eutonic.

Analiza indicilor tonusului vegetativ inițial în funcție de vârstă și sex a evidențiat predominarea tonusului vegetativ inițial simpaticotonic – 68 (47,22%) de copii, cei mai mulți fiind din grupul de vârstă 15-18 ani – 32 (47,06%), mai des acestea erau fete (61,76%), în timp ce tonusul vegetativ eutonic a fost apreciat la 56 (38,89%) copii cu PVM și TFC, ei aparținând în special grupului de vârstă 15-18 ani, cu preponderență la băieți (51,79%). Tonusul vegetativ vagotonic s-a apreciat la 20 (13,89%) pacienți în grupul de vârstă 15-18 ani (55,0%), preponderent la băieți, diferențele apreciate sub acest aspect sunt ne semnificative statistic (p>0,05).

Tabelul 3

Caracteristica tonusului vegetativ inițial conform vârstei și sexului copiilor cu PVM și TFC (n=144)

Tonusul vegetativ inițial	Vârsta			Sexul		Total	P
	7-10 ani	11-14 ani	15-18 ani	băieți	fete		
Simpaticotonic sublot I, n=68	13 (19,1%)	23 (33,8%)	32 (47,06%)	26 (38,2%)	42 (61,7%)	68 (47,2%)	>0,05
Vagotonic sublot II, n=20	3 (15,0%)	6 (30,0%)	11 (55,0%)	12 (60,0%)	8 (40,0%)	20 (13,9%)	>0,05
Eutonic sublot III, n=56	13 (23,2%)	18 (32,1%)	25 (44,6%)	29 (51,8%)	27 (48,2%)	56 (38,9%)	>0,05
Total	29 (20,1%)	47 (32,6%)	68 (47,2%)	67 (46,5%)	77 (53,4%)	144 100,0%	>0,05

Tabelul 4

Parametrii cardio-intervalografiei realizate în poziții orizontală și verticală la copiii cu PVM și TFC (n=144)

Parametrul evaluat	Sublot I, n=68	Sublot II, n=20	Sublot III, n=56	p 1,2	p 1,3
	M±m				
Mo, sec. poziție orizontală (p.o.)	0,73±0,38 (0,38-1,20)	1,09±0,06 (0,72-1,60)	0,81±0,02 (0,60-1,40)	<0,001	<0,01
ΔX, sec. (p.o.)	0,153±0,02 (0,02-0,90)	0,39±0,02 (0,24-0,58)	0,27±0,013 (0,14-0,80)	<0,001	<0,001
AMo, % (p.o.)	32,73±1,31 (18,0-64,0)	22,90±5,43 (10,0-100,0)	21,39±0,67 (14,0-40,0)	>0,05	<0,001
IE, un (p.o.)	257,34±37,4 (10,0-2400,0)	22,20±1,02 (12,0-29,0)	55,75±2,14 (27,0-90,0)	<0,001	<0,001
Mo, sec. poziție verticală (p.v.)	0,55±0,01 (0,34-0,86)	0,67±0,02 (0,52-0,86)	0,64±0,01 (0,50-1,0)	<0,001	<0,001
ΔX, sec. (p.v.)	0,16±0,01 (0,04-0,50)	0,21±0,03 (0,06-0,52)	0,19±0,01 (0,02-0,46)	>0,05	>0,05
AMo, % (p.v.)	33,03±1,3 (16,0-62,0)	27,1±3,14 (12,0-74,0)	26,12±1,45 (12,0-64,0)	>0,05	<0,001
IE, un (p.v.)	325,78±36,44 (20,0-1550,0)	151,40±33,07 (18,0-571,0)	233,62±55,41 (13,0-2666,0)	<0,001	>0,05
IE, un raportul	1,95±0,25 (0,15-9,60)	6,25±1,75 (0-35,7)	4,48±0,93 (0,30-36,0)	<0,05	<0,01

Cardio-intervalografia s-a realizat în poziții orizontală și verticală tuturor pacienților din cercetare, iar valorile medii de sublot au fost comparate și analizate.

Valoarea medie Mo, în poziții orizontală și verticală, a constituit 0,73±0,38 sec. și, respectiv, 0,55±0,01 sec. în sublotul copiilor cu PVM și TFC, care s-au prezentat cu tonusul vegetativ inițial simpaticotonic vs 1,09±0,06 sec. și 0,67±0,02 sec. – în sublotul II al copiilor cu tonusul vegetativ inițial vagotonic (p<0,001) și 0,81±0,02 sec. și 0,64±0,01 sec. – în sublotul III de pacienți cu tonusul vegetativ inițial eutonic (p<0,01; p<0,001), stare de lucruri ce caracterizează canalul umoral de reglare și nivelul de funcționare a sistemului nervos central. Valoarea medie ΔX a consemnat în poziția orizontală 0,15±0,02 sec. la copiii sublotului I vs 0,39±0,02 sec. în sublotul II și 0,27±0,013 sec. în sublotul III (p<0,001), indice ce specifică activitatea sistemului nervos vegetativ parasimpatic. Valoarea medie ΔX în poziție verticală la copiii cu PVM și TFC din sublotul I a fost de 0,16±0,01 sec. vs 0,21±0,03 sec. la copiii sublotului II și 0,19±0,01 sec. la copiii sublotului III, diferența între acești parametri fiind statistic nesemnificativă (p>0,05). Valorile medii AMo,% au constituit în poziție orizontală la subiecții cu PVM și TFC din sublotul I – 32,73±1,31 vs 21,39±0,67 în sublotul III (p<0,001) și în poziție verticală – 33,03±1,3 în sublotul I vs 26,12±1,45 la pacienții sublotului III (p<0,001), adică valori ce reflectă nivelul activității sistemului nervos vegetativ simpatic la copiii examinați.

Valorile cardio-intervalografiei în poziții orizontală și verticală determinate la copiii cu PVM și TFC reflectă activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic, cu scăderea controlului sistemului nervos vegetativ parasimpatic, care se cunoaște că deține un rol important în homeostazia vegetativă. Reactivitatea vegetativă a fost determinată la 167 copii din loturile de referință prin măsurarea valorilor medii ale cardio-intervalografiei în poziție verticală și determinarea raportului indicelui de efort vertical la indicele de efort inițial apreciat în poziție orizontală. Parametrii de apreciere a reactivității vegetative în comparație cu statutul tonusului vegetativ inițial sunt redați în figura 2.

Așadar, în loturile de studiu au prevalat parametrii specifici tipului de reactivitate vegetativă hiper-simpaticotonică, care au fost apreciați la 71 (42,51%) copii, preponderent dintre cei cu PVM și TFC – 66 (45,83%) vs 5 (21,74%) copii din lotul-martor (p>0,05). Reactivitate vegetativă normală s-a constatat pentru starea a 56 (33,53%) de copii, cei mai numeroși în lotul-martor – la 52,17% vs 30,56% copii cu PVM și TFC (p>0,05). Reactivitate vegetativă asimpaticotonică s-a apreciat la 37 (22,16%) copii, cu o distribuție procentuală similară în loturile pacienților cu PVM și TFC și sănătoși – 22,22 și, respectiv, 21,74% (p>0,05). Reactivitatea vegetativă simpaticotonică a fost prezentată la 1 (4,35%) copil din lotul-martor vs 2 (1,39%) asemenea cazuri în grupul celor cu PVM și TFC, diferența fiind statistic nesemnificativă (p>0,05).

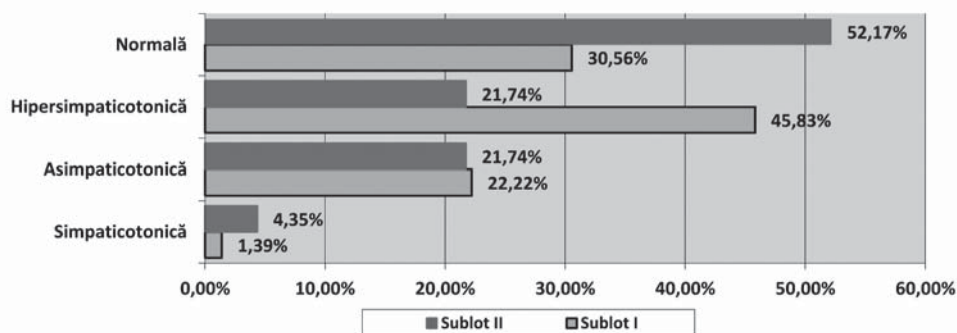


Figura 2. Caracteristica reactivității vegetative la copiii investigați, (n=167).

Analiza reactivității vegetative la copii cu PVM și TFC în comparație cu tonusul vegetativ inițial reflectă predominarea hipersimpaticotoniei – 66 (45,83%) copii cu PVM și TFC din sublotul II la 15 (75,0%) copii și în proporții egale în sublotul I – în 28 (41,18%) cazuri – și sublotul III – la 23 (41,07%) copii ($p < 0,05$). Reactivitatea vegetativă normală a fost determinată în 44 (30,56%) cazuri, cu predominarea în sublotul III la 24 (42,86%) copii și reactivitatea vegetativă asimpaticotonică determinată la 32 (22,22%) copii cu PVM și TFC examinați, cu prevalență în sublotul I ($p < 0,05$).

Aceste date demonstrează, că pacienții cu PVM și TFC posedă tonusul vegetativ inițial simpaticotonic și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică.

Concluzii

1. În evaluarea pacienților cu PVM este importantă aprecierea dezechilibrului vegetativ din motivele corelării cu tabloul clinic și determinarea tacticii tratamentului respectiv.

2. Tabloul clinic la copiii cu PVM și TFC a fost determinat de prezența semnelor disfuncției vegetative, așa ca excitabilitate (86,9%), dispoziție labilă (86,9%), anxietate (57,5%) și transpirații (66,2%).

3. Disfuncția sistemului nervos vegetativ la copiii cu PVM și TFC a fost exprimată prin tonusul vegetativ inițial simpaticotonic în 47,22% și reactivitatea vegetativă hipersimpaticotonică în 45,83% cazuri, și asigurare vegetativă a activității hipersimpaticotonice și asimpaticotonice.

Bibliografie

- Allen H., Gutgesell H., Clark E., *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Pediatrics Book Collection, Purchase Edition 7th ed., 2008, 1680 p.
- Gherasim L., *Progrese în cardiologie*. București: Infomedica, 2002, 642 p.
- Gherasim L., *Medicina Internă. Bolile cardiovasculare metabolice*, vol. II, 1996, p. 312-320.
- Poothirikovil V., *Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine*, Cardiology, 2008; 8: 1-11.

5. Reed K., Warburton D., Whitney C., *Differences in heart rate variability between Asian and Caucasian children living in the same Canadian Community*, Appl. Physiol. Nutr. Metab., 2006; 31: 1-6.

6. Абдуллаев Р. и др., *Нарушения сердечного ритма и изменения интервала Q-T при синдроме пролабирования митрального клапана*, Кардиология, 1991; 12: 74-76.

7. Вейн А.М., *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение*. Москва: МИА, 1998, 749 с.

8. Зарубина Н., Спивак Е., *Особенности синдрома вегетативной дисфункции у детей раннего возраста при адаптации к дошкольному учреждению*, Союз опыта и молодости в науке и практике здравоохранения, Тверь, 2009, с. 59-63.

9. Неудахин Е., Кушнир С., *Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков*, Медицинская газета, 2006; 73: 8-9.

10. Плескачевская Т., *Ранняя диагностика и дифференцированная коррекция вегетативной дисфункции у детей с идиопатическим пролапсом митрального клапана*. Диссертация канд. мед. Наук, Смоленск, 2000, 125 с.

11. Ягода А., Гладких Н., *Малые аномалии сердца*, Ставрополь, 2005, 246 с.

Rezumat

Dereglările vegetative sunt cele mai răspândite stări patologice neinfecțioase la copii și adolescenți. Scopul studiului a fost evaluarea particularităților vegetative la pacienții cu prolaps de valvă mitrală (PVM) și tulburări funcționale cardiace (TFC). Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii, dintre care 160 (84,2%) cu PVM și TFC, vârsta medie $13,32 \pm 0,23$ ani, și 30 (15,79%) copii sănătoși, vârsta medie $12,2 \pm 0,72$ ani (diapazonul de vârstă cuprins între 7 și 18 ani), cu examinarea parametrilor hemodinamici și vegetativi.

Summary

Vegetative disbalance the most widespread not infectious pathological conditions in children and teenagers. Definition of vegetative features at patients with mitral valve prolapse and functional heart disturbances was a research objective. Material and methods: the carried out research has included 190 children, at the age from 7 till 18 years: I group 160 (84,2 %) children with mitral

valve prolapse and functional heart disturbances, average age (13,32±0,23) years and II group 30 (15,79 %) healthy children, average age (12,2±0,72) years, with inspection of hemodynamic and vegetative indicators.

Резюме

Вегетативные нарушения являются распространенной неинфекционной патологией у детей и подростков. Целью исследования было изучение вегетативных особенностей у пациентов с пролапсом митрального клапана и функциональными сердечными нарушениями. Исследование было проведено на 190 детей: I группа – 160 (84,2%) детей с ПМК, средний возраст 13,32±0,23 лет и II группа – 30 (15,79 %) здоровых детей, средний возраст 12,2±0,72 лет, у которых были изучены вегетативные и гемодинамические параметры.

DRENAJUL VENOS PULMONAR TOTAL ABERANT ÎN ASOCIERE CU OBSTRUCȚIA VENELOR PULMONARE

Ina Palii, dr. în med., conf. univ.,

Ninel Revenco, dr. hab. în med., prof. univ.,

Marcu Rudi, dr. în med., prof. univ.,

Tatiana Midoni, medic-rezident

USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Introducere

Drenajul venos pulmonar total aberant (DVPTA) reprezintă o cardiopatie congenitală cianogenă severă, în care toate venele pulmonare (VP) se varsă direct sau printr-un colector comun în venele sistemice supradiafragmatice [1, 2]. Această anomalie cardiacă se asociază frecvent cu următoarele sindroame genetice: Turner, Noonan, tulburări de izomerism sau anomalii ale splinei, dar foarte rar cu hipoplazia și obstrucția VP [1].

Incidența DVPTA variază între 1 și 2% din totalul malformațiilor cardiace congenitale (MCC), iar incidența constituie 0,6-1,2 la 10000 nou-născuți vii [2-5]. Darling R. și colab. (1957) descriu 4 *tipuri anatomice*:

- tipul supracardiac – în 50% din cazuri, când VP se varsă printr-un colector comun direct în vena cavă superioară și este tipul cel mai frecvent întâlnit;
- tipul cardiac – reprezintă 20%; VP se conectează direct la AD sau prin intermediul sinusului coronar;
- tipul infracardiac – în 20% din cazuri, când toate VP se varsă în vena portă, mai rar în vena hepatică, cavă inferioară sau gastrică;
- tipul mixt – reprezintă 10% din DVPTA; în

acest tip VP se conectează la unul sau mai multe nivele (cele de mai sus), sau vărsarea lor este necunoscută [5, 6].

Smith și colab. propun o altă clasificare, în funcție de prezența sau absența obstrucției VP: forma fără obstrucție și forma cu conectare infracardiacă și obstrucție a VP [4].

Fiziopatologie. Pentru ca anomalia respectivă să fie compatibilă cu viața, este obligatorie o comunicare interatrială (defect de sept atrial (DSA) sau FOP), fiind necesar ca sângele venos pulmonar și cel sistemic, amestecat în AD, să ajungă parțial în cordul stâng și în circulația sistemică. În cazurile tipurilor I și II de DVPTA asociate cu DSA mare, VP sunt largi și saturația cu O₂ a sângelui arterial este puțin redusă. În DVPTA de tip III asociat cu DSA mic și stenoza colectorului comun, debitul pulmonar și cel sistemic sunt mari, iar saturația în O₂ a sângelui periferic este mică. În acest caz bolnavii sunt extrem de cianotici, pot prezenta crize hipoxice, astm cardiac, edem pulmonar [1, 5].

Tabloul clinic. Pacienții cu DVPTA și obstrucție sau DSA restrictiv constituie o urgență absolută a chirurgiei cardiace pediatrice. Bolnavul se prezintă cu dereglări hemodinamice și detresă respiratorie, cu tahicardie, puls periferic slab perceptibil sau absent, hepatomegalie, oligurie, tegumente reci, tahipnee, cianoză importantă, acidoză metabolică severă, raluri crepitante și subcrepitante de stază pulmonară. Cu alte cuvinte, sunt evidente semnele insuficienței cardiace (IC) severe. Pacienții cu DVPTA fără obstrucție și DSA de dimensiuni satisfăcătoare pot fi asimptomatice perioade îndelungate. Manifestările clinice pot fi similare unui șunt sistemico-pulmonar de dimensiuni mari, cu frecvente infecții bronhopulmonare, retard staturo-ponderal, hepatomegalie și alte semne de IC congestivă [5, 7].

Semnele fizice. Starea generală a bolnavului, de regulă, este gravă. Se atestă cianoză, pulsații patologice în epigastru, turgescența jugularelor sau bombarea fontaneli la sugari, prezența ghebului cardiac la copiii mai mari, cardiomegalie, hepatomegalie, accentul zgomotului I la nivelul tricuspidei și a zgomotului II la artera pulmonară (AP), care poate fi dedublat sau clivat, de asemenea suflu sistolic (II/VI) și mezodiastolic în focarul pulmonar. Când colectorul venelor pulmonare se revarsă în vena cavă superioară (VCS), se percepe suflu sistolic intens (III-IV/VI) în regiunea supraclaviculară dreaptă [5].

Explorări paraclinice. Prezența unei cianoze intense timpurii, imediat după naștere trebuie să aducă suspiciunea unui DVPTA. Saturația O₂ sistemică este, de regulă, foarte scăzută la nou-născuți și asociată cu acidoza metabolică. Electrocardiografia relevă devi-

ația axei electrice spre dreapta, hipertrofia cavităților drepte ale cordului (AD și a VD).

Semnele radiologice caracteristice pentru DVPTA sunt: aspectul cordului în formă de cifra 8 sau a omului de zăpadă, eventual cardiomegalie și semne de circulație pulmonară încărcată. În DVPTA cu stenoza venelor imaginea cordului poate fi normală, în timp ce staza pulmonară este intensă. În forma fără obstrucția venelor cardiomegalia este prezentă cu fluxul pulmonar crescut. Ecocardiografia 2D poate preciza diagnosticul. Se vizualizează cavitatea atriului stâng (AS), care nu primește cele patru vene pulmonare, iar ecocardiografia Doppler color evidențiază vărsarea fluxului aberant în circulația venoasă – VCS, vena cavă inferioară (VCI) sau AD [8, 9].

Cateterismul cardiac aduce date anatomice și hemodinamice mai precise, inclusiv referitor la gradul hipertensiunii pulmonare (HTP), prezența bolii vasculare pulmonare, dar este o investigație invazivă, costisitoare, posibilă doar în centre specializate, cu anumite riscuri la copiii nou-născuți și cianoză severă, accentuând edemul pulmonar. Angiografia prin CT și RMN precizează anatomia DVPTA și funcția cordului, realizând imagini de reconstrucție tridimensională de mare acuratețe [3, 5, 7].

Evoluția naturală a formelor severe de DVP-TA cu obstrucție determină IC și HTPA severă, deces timpuriu în lipsa unui tratament chirurgical oportun. Formele neobstructive evoluează mai lent, cu cianoză și HTP avansată [1, 5, 10].

Tratamentul medical constă în corectarea dezechilibrului acido-bazic și metabolic creat de hipoxia tisulară. La nou-născuți poate fi necesară perfuzia de prostaglandine E pentru menținerea deschisă a unui DSA, care să asigure fluxul din AP în aortă până la decizia intervenției chirurgicale.

Tratamentul intervențional. La nou-născuții cu cianoză severă fără comunicare interatrială, pentru asigurarea fluxului sistemic, se efectuează septostomia sau procedura Rasckind.

Tratamentul chirurgical constituie o urgență cardiochirurgicală în MCC. La început, în anii '60 ai sec. XX mortalitatea postoperatorie atingea 60-80%, în prezent s-a situat sub 5%. Tratamentul chirurgical prevede corectarea radicală a defectului, prin construcția unui canal între venele pulmonare și AS, se închid comunicările interatriale și traiectul venos pulmonar aberant. La nou-născuți DVPTA fără obstrucție venoasă beneficiază de o corecție chirurgicală electivă la vârstele cuprinse între 4 și 12 luni, dar înaintea apariției complicațiilor – a HTP și a bolii vasculare obstructive pulmonare [1, 5, 10].

Prognostic. Intervenția chirurgicală oportună asigură rezultate bune. Supraviețuirea la 15 ani este de

85%. Majoritatea pacienților sunt în clasa funcțională NYHA/Ross I, cu funcția cordului păstrată, fără suport medicamentos și având un stil de viață normal. Prognosticul poate fi mai rezervat atunci când DVP-TA se asociază cu alte anomalii, de exemplu cu hipoplazia VP [5, 11].

Caz clinic. Se prezintă cazul unei fetițe în vârstă de 2,1 ani, internată în secția de cardiologie a IMSP ICȘDOSMC (19.12.2011).

Acuzele la internare: hematemeză, melenă, dispnee, tahipnee, tuse uscată chinuitoare, agitație, inapetență, deficit de creștere.

Istoricul bolii. Debutul maladiei a fost la vârsta de 1 lună de zile, când au apărut dispneea, tahipneea, oboseală în timpul alimentației, cianoză periferică, creștere insuficientă. La vârsta de 3 luni se internează în secția de cardiologie sus-numită, în stare generală gravă, cu cianoză periorală, dispnee, tuse umedă, dificultăți de alimentație, deficit ponderal. În urma examenului clinico-paraclinic complex s-a stabilit diagnosticul: MCC. DVPTA, tip I. DSA, tip „OS”. HTP suprasistemică. IC CF III-IV NYHA/Ross. Copilul a fost operat la 10.03.2010 – corecția radicală a DVP-TA, plastia DSA. Postoperator au survenit următoarele complicații: hemoragie gastrică, ulcer de stres, bronhopneumonie bilaterală.

Anamnestic. Pacienta provine din mediu rural. Antecedentele heredocolaterale nu sunt agravate. Din antecedentele personale fiziologice menționăm că fetița este de la a doua sarcină, care a evoluat cu toxicoză și anemie. Nașterea spontană la 40 de săptămâni, în prezentație pelviană, greutatea de 3540 g și lungimea de 53 cm. La vârsta de 1 an de zile a prezentat o greutate de 8600 g, talie de 72 cm, dezvoltarea neuropsihică corespundea vârstei. Vaccinările au fost efectuate conform calendarului individual. Antecedentele patologice: postoperator pe parcursul a 1,5 ani starea copilului a fost relativ satisfăcătoare, careva acuze nu a prezentat. Din mai 2011, fetița face des IRA, bronhopneumonii asociate cu epistaxis, hematemeză.

Examenul obiectiv la internare evidențiază o pacientă cu starea generală gravă, condiționată de maldia de bază, sindromul hemoragic, sindromul de impregnare infecțioasă, retard staturo-ponderal. Masa la momentul examinării – 11 kg, talia – 80 cm. Dezvoltarea neuropsihică conform vârstei. Tegumentele palide cu acrocianoză periorală și periorbitală, tuse uscată, chinuitoare, dispnee, FR – 48/min., tiraj intercostal pe dreapta. Raluri umede (buloase), crepitații bilateral, zgomotele cardiace ritmice, clare, accentul zg. II la AP, suflul sistolic la apex, FCC 122 bătăi/min., TAs 85/50 mmHg, hepatomegalie moderată.

Examenul paraclinic de laborator. Hemoleucograma: Hb – 124 g/l, eritrocite – $4,0 \times 10^{12}/l$, IC

– 0,97, leucocite – $11,2 \times 10^9/l$, eozinofile – 20%, VSH – 8 mm/h. Indicii biochimici – fără modificări, protrombina – 88%, fibrinogenul – 3.1 g/l. Urograma – fără modificări.

Examenul instrumental. Electrocardiografia-standard: ritm sinusal, neregulat, AE verticală, FCC 159-133-146/min., bloc parțial de ramură dreaptă a fas. Hiss, hipertrofia VD, dereglări de repolarizare.

Radiografia cardiopulmonară (*figura 1*): circulație pulmonară moderat încărcată, bronhopneumonie pe dreapta. ICT – 0,54.

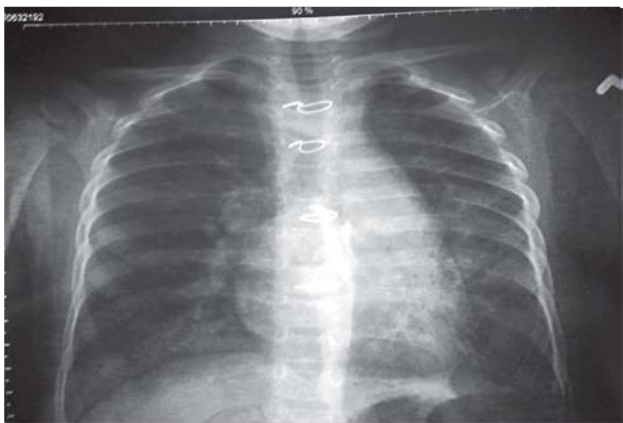


Figura 1. Radiografia cardiopulmonară.

Ecocardiografie 2D cu Doppler color: stare după corecția radicală a DVPTA și plastia defectului septal atrial cu aspect de sept integrat. La nivelul anastomozei între colectorul venelor pulmonare și AS se apreciază un gradient maximal de 14 mmHg. Dilatarea moderată a cavităților cardiace drepte (AD și VD), a AP, IVTr gr. I, IVM gr. I, HTP ușoară (PsAP – 40 mmHg).

Esofago-gastroduodenoscopia: esofagită gr. I, gastroduodenopatie eritematoasă, reflux gastroesofagian.

Scintigrafia pulmonară în două proiecții: se determină diminuarea bruscă și difuză a fluxului pulmonar în pulmonul stâng, vizualizându-se doar acumularea de fond a preparatului. În pulmonul drept dereglări de flux pulmonar nu se determină (*figura 2*).

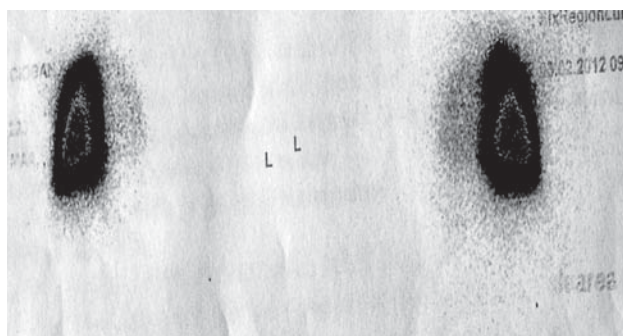


Figura 2. Scintigrafia pulmonară.

Coronarografia cu ventriculografie prin RMN cu substanța magnevist 5 ml (*figura 3*): VS și VD nu sunt dilatați, cu funcția sistolică și globală normale. Date pentru hipertrofia miocardului nu sunt. Contractilitatea regională nu este afectată. Atriu stâng – 21x22 mm; atriu drept – 19x26 mm; septul interatrial integrat. Vasele magistrale: aorta în normă. Trunchiul AP – 17 mm (dilatată ușor); AP dreaptă – 9 mm; AP stângă – 6 mm. Se vizualizează colectorul venos conectat la AS, în care se revărsă venele pulmonare drepte și vena pulmonară stângă inferioară. Date pentru stenoză a conexiunii colectorului nu sunt. Venele pulmonare drepte – cu flux și dimensiuni normale. VP stângă inferioară: obstrucție pe o lungime de 5 mm, la o distanță de 8 mm de la revărsarea în colector. VP stângă superioară: se revărsă direct în AS. La o distanță de 20 mm de la revărsarea în AS se remarcă obstrucția venei. Angiografia dinamică a vaselor magistrale prezintă absența contrastării venelor pulmonare stângi și hipoperfuzia plămânului stâng. Mediastinul posterior prezintă arie de fibroză (postintervențional), care se localizează la nivelul arterelor pulmonare, până la marginea superioară a colectorului venos.

Concluzie. Stare după corecția DVPTA: obstrucția venelor pulmonare stângi, cu hipoperfuzia severă a plămânului stâng. Date pentru stenoză a colectorului venos nu sunt.

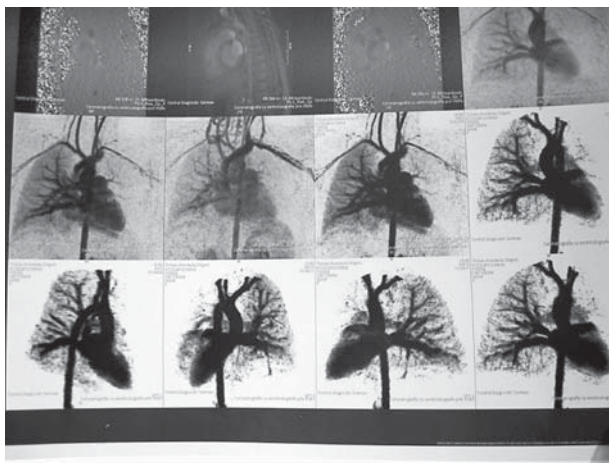


Figura 3. Coronarografia cu ventriculografie prin RMN.

Examinările clinico-paraclinice și instrumentale efectuate ne-a permis să stabilim următorul diagnostic clinic: MCC, stare după corecția radicală a DVPTA și plastia DSA (martie 2010), rezultat bun. Hipoplazia venelor pulmonare stângi cu obstrucție și hipoperfuzie severă a pulmonului stâng. HTPA reziduală ușoară. ICC CF I-II NYHA. IRVA. Bronhopneumonie pe dreapta, evoluție trenantă. IR gr. I-II. Gastroduodenită cronică eritematoasă în acutizare. Esofagita gr. I. Hipertrofie grad I-II.

Discuții

DVPTA reprezintă o MCC rară, aproximativ 1-2% din totalul malformațiilor congenitale cu manifestări din perioada neonatală și evoluție severă, în special formele obstructive, tratamentul de elecție fiind cel chirurgical [1]. Evoluția postoperatorie este în general favorabilă, însă există și cazuri cu evoluție nefavorabilă, fie datorită HTP severe preexistente și fibrozei intinale a VP, dar și cazuri care necesită reintervenție din cauza obstrucției VP (descrisă în procent de până la 18%) la nivelul zonei de anastomoză. Hipoplazia VP, anomalie rară (incidența de 2 la 100000 copii), se întâlnește frecvent la pacienții cu DVPTA [11]. Au fost descrise variate forme, fiind anghrenate una sau toate patru VP, variind de la stenoze localizate la atrezie (David M. Drossner, Dennis W. Kim, 2005). Obstrucția bilaterală duce la congestie pulmonară, edem și HTP severă, clinica depinzând de nivelul obstrucției. Obstrucția unilaterală cauzează mai puține simptome severe, iar tabloul clinic poate induce unele erori de diagnostic. Mecanismele care produc obstrucția VP sunt cele intrinseci [12].

Noi am relatat un caz clinic, rar întâlnit în practica medicală, la o fetiță cu DVPTA, tip I – cardiac, care a prezentat în perioada postoperatorie tardivă, după 12 luni de la intervenția chirurgicală, obstrucția venelor pulmonare stângi la distanță de revărsarea lor în colector, posibil pe fundal de hipoplazia lor congenitală.

Concluzii

Scopul descrierii cazului nostru a fost acela de a atrage atenția cardiologilor pediatri asupra evoluției și severității complicațiilor la distanță după tratamentul chirurgical în DVPTA. Dorim să atenționăm asupra importanței examenărilor clinico-paraclinice și ecocardiografice repetate în primul an postoperator la copiii corecți chirurgical pentru DVPTA, în special forma cardiacă pentru decelarea eventualelor complicații obstructive în perioada postoperatorie tardivă.

Bibliografie

1. Baumgartner H., Bonhoeffer Ph., Natasja MS De Groot, et al., *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)*: The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2010, 31: 2915-2957.
2. Eimbke F., Rodriguez G., Gomez O., *Total anomalous pulmonary venous return*. Pediatric cardiovascular medicine, Moller and Hoffman, edit. Churchill Livingstone, 2000; 29: 409-420.
3. Hoffman J.I., Kaplan S., *The incidence of congenital heart disease*. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 39:1890.
4. Reller M.D., Strickland M.J., Riehle-Colarusso T., et al., *Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005*. *J. Pediatr.*, 2008; 153:807.

5. Tatiana Steclari, Marcu Rudi, Ina Palii, *Malformațiile congenitale cardiace*. Volumul I, Chișinău, 2008, 320 p.

6. Demos TC, Posniak HV, Pierce KL et al., *Venous anomalies of the thorax*. *AJR Am Roentgenol.*, 2004; 182 (5): 1139-1150.

7. Somoza F., Romero S.E., Halac E., *Heart Failure in Newborns and Older Children*. 5th International Congress of Cardiology [online]. (5th Virtual Congress of Cardiology – QVCC), 2007. <http://www.fac.org.ar/qcvc/llave/c148i/somozaf.pdf> (citată 17.07.2011).

8. Park M.K., *Cyanotic congenital heart defects, total anomalous pulmonary venous return*, The pediatric cardiology handbook, third edit. Mosby, 2003: 97-100.

9. Moss and Adams' *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*, Seventh Edition, 2008, 792 p.

10. Gaspar Marian, *Malformațiile cardiace*, 2009, capitoul V, pag. 31-33.

11. Lacour Gayet F., Zoghbi J., Serraf A.E., Belli E., Piot D., Rey C., Marçon F., Bruniaux J., Planché C., *Surgical management of progressive pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous connection*. *J. Thorac Cardiovasc., Surg.*, 2000; 117:679-687.

12. Suzuki T., Sato M., Murai T., Fukuda T., *Successful surgical repair of common pulmonary vein atresia in a newborn*. *Pediatr. Cardiol.*, 2001; 22:255-257.

Rezumat

Drenajul venos pulmonar aberant total reprezintă o cardiopatie congenitală cianogenă severă, cu o incidență de la 0,6 la 1,2 pe 10000 nou-născuți sau 1 - 2% din totalul MCC. Această malformație cardiacă frecvent se asociază cu sindroame genetice, dar foarte rar evoluează concomitent cu hipoplazia și obstrucția venelor pulmonare, precum a fost în cazul clinic descris mai sus. Se prezintă cazul unui copil diagnosticat la vârsta de 3 luni cu MCC DVPTA, tip I, HTP suprasistemică, ICC CF III-IV Ross, operat cu succes la vârsta de 3,5 luni. Evoluție favorabilă postoperator, însă cu apariția de hemoptizii ultimele 6 luni. În final, la vârsta de 2,1 ani a fost diagnosticată concomitent hipoplazia venelor pulmonare stângi cu obstrucția lor totală.

Summary

The total anomalous pulmonary venous drainage (TAPVD) is the severe cardiac heart disease, with the incidence from 0,6 to 1,2 per 10000 newborns or 1-2% of all congenital heart malformations. This heart malformation often associated with genetic syndromes, but rarely is evolving together with the hypoplasia of the pulmonary veins, as was described in our clinical case. This report presents the case of child who was diagnosed at three months after birth with Congenital Heart Malformations, TAPVD, Pulmonary Hypertension, Congestive Heart Failure Functional Class III-IV Ross, successfully operated at 3,5 months; with favorable evolution postoperative, but appeared the hemoptysis in the last six months. Finally, at 2,1 years while the patient was diagnosed with hypoplastic left pulmonary veins with their total obstruction.

Резюме

Тотальный аномальный дренаж легочных вен представляет собой тяжелую врожденную кардиопатию с цианозом и распространенностью от 0,6 до 1,2 на 10000 новорожденных или 1-2% из всех ВПС. Этот сердечный порок чаще ассоциируется с генетическими синдромами, но очень редко протекает совместно с гипоплазией легочных вен, как это было описано в выше изложенном клиническом случае. Представляется клинический случай одного ребенка с установленным диагнозом в 3 месяца – ВПС, тотальный аномальный дренаж легочных вен. Легочная гипертензия, Седечная недостаточность ФК III-IV Ross, оперированного в возрасте 3,5 мес., послеоперационное состояние стабильное, но с появлением носовых кровотечений в последней 6 мес. Итого, в возрасте 2,1 года был установлен сопутствующий диагноз – гипоплазия легочных вен слева с тотальной обструкцией.

SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A INFECȚIEI *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* LA COPII CU PNEUMONIE COMUNITARĂ

Svetlana Șciuca, dr. hab. în med., prof. univ.,
Liuba Neamțu, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Maladiile sistemului respirator ocupă un loc important în structura patologiei pediatrie. Infecțiile acute ale tractului respirator inferior (TRI) sunt printre cauzele principale care determină morbiditatea și mortalitatea copiilor. Numărul mare de cercetări în domeniu din ultimile decenii s-au axat pe elaborarea programelor de diagnostic și tratament al infecțiilor respiratorii induse de *Mycoplasma* [12]. Pneumonia comunitară (PC) este una dintre formele grave ale afectării tractului respirator inferior [18]. Pe parcursul ultimilor ani, a crescut rata etiologică a pneumoniilor comunitare cu agenții atipici *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* la populația pediatrică [13]. Nivelul dezvoltării științelor medicale permite evaluarea tabloului clinic specific, indus de acest agent patogen [1].

Prevalența infecției cu *M. pneumoniae* variază în funcție de arealul geografic al populației studiate și metodele explorative aplicate. A fost demonstrat că *M. pneumoniae* este responsabilă de 40% cazuri de PC și doar 18% cazuri din numărul total de copii spitalizați cu PC sunt de etiologie *M. pneumoniae*, iar 20-40% dintre ei cu TRI sunt tratați ambulatoriu [3, 13, 15]. Diagnosticul de PC micoplasmică este stabilit în 30-40% cazuri doar la sfârșitul primei săptămâni de boală, deoarece nu are semne clinice și obiective

caracteristice, deseori copiii fiind tratați cu diagnosticul „infecția căilor respiratorii”, „gripă” sau „pneumonie de etiologie nedeterminată”. Astfel, din 44 de copii cu infecție micoplasmică, doar 11,7% sunt spitalizați în primele 3 zile, mai frecvent copiii se internează tardiv [19].

Infecția micoplasmică se transmite pe cale aeriană în timpul tusei. Infectarea necesită un contact strâns și de durată, deoarece acest microorganism este foarte sensibil la modificările temperaturii și umidității aerului [13]. La persoanele cu infecție micoplasmică activă, acest agent poate fi depistat în cavitatea nazală, faringe, trahee și în spută, indicând o afectare difuză a sistemului respirator [15]. În focarul unei familii, la membrii acesteia sunt diagnosticate diferite forme de afectare a sistemului respirator: traheobronșită, pneumonie, dar uneori semnele respiratorii pot lipsi [20]. Unele studii [4] au demonstrat că persoanele dintr-o familie după contact în 39% cazuri se infectează, dar marea majoritate sunt asimptomatici. Studiul a 11 familii cu infecție micoplasmică a determinat un indice de infectare înalt: din 37 copii (1-18 ani) la 24 (73%) au fost depistate maladii bronhopulmonare. Rata totală de infecție a constituit 58%, la copii – 81% [5], iar indicele de infecție acută micoplasmică a constituit 30 cazuri [13,15]. Astfel, copiii reprezintă un rezervor de infecție cu *M.pneumoniae*.

Epidemiologie

Pe parcursul ultimelor decade morbiditatea înaltă prin infecție cu *Mycoplasma* a fost diagnosticată la școlari și adolescenți, iar la copiii până la 5 ani se considera o infecție minoră. Studiile recente au demonstrat că copiii de vârstă mică sunt supuși infecției în măsură egală ca și copiii de 5-15 ani infectării cu *M.pneumoniae* [15]. Pneumonia de etiologie micoplasmică la copiii mai mici de 5 ani are o evoluție mai severă, cu tablou clinic variabil: tuse, rinită, tahicardie, afectare digestivă cu vomă și diaree [2]. Frecvența infecției micoplasmice în PC la copiii sub 5 ani, raportată de Waris, este de 21%, dar rata spitalizării este invers proporțională vârstei: 57% din copiii spitalizați sunt de vârsta sub 4 ani, 5% – de 5-9 ani și 9% copii – de 10-14 ani [9]. Cercetările din Finlanda în populația pediatrică cu PC au relatat 21% cazuri de pneumonii de etiologie micoplasmică confirmată la copiii sub 5 ani. În timpul epizoadelor de epidemie a infecției cu *M.pneumoniae*, în Catalonia rata infecției micoplasmice la copiii mai mici de 5 ani a constituit 18% și doar 8,2% în grupa școlariilor [2]. Rezultate similare au fost raportate în Vietnam: din 252 copii cu PC, la 20,6% a fost confirmată etiologia micoplasmică prin metoda de cultură, PCR și în 25,4% cazuri – serologic. Cea mai înaltă rată a infecției micoplasmice – de 52% – a fost înregistrată la copiii de 1-5

ani, 30,8% pacienți – de 6-10 ani, 11,5% – de 11-15 ani și la sugari în doar 5,8% cazuri [6]. Divergențele studiilor etiologice din anii 1960-1970 și cercetările recente despre frecvența infecției *M.pneumoniae* la diferite grupe de vârste pediatrice, posibil sunt condiționate de utilizarea unor metode de diagnostic cu sensibilitate și specificitate mai joasă, comparativ cu procedeele explorative contemporane [15].

Biologie și patogenie

Manifestările clinice ale infecției cu *M.pn.* sunt variabile, determinate de particularitățile interacțiunii microorganismului cu macroorganismul-gazdă. *Mycoplasma* constituie un grup aparte de microorganisme infecțioase, cu caracteristici speciale. Acestea sunt lipsite de membrană celulară, pleomorfe, mai plastice comparativ cu alți agenți și pot exista independent (spre deosebire de *Chlamydothyla* intracelulară), deoarece pot parazita atât intra-, cât și extracelular. *M. pneumoniae* are cel mai mic genom dintre bacterii și virusuri: conține 677 gene protein-codificatoare în comparație cu *H. influenzae*, care are 1703 de gene sau *E. coli* – 4000 gene, iar nivelul conținutului G+C în genomul *M.pn.* constituie 41% [13, 21]. *M.pneumoniae* este un parazit facultativ și depinde de organismul-gazdă. *Mycoplasma* utilizează ca sursă de energie capacitățile de hidroliză a argininei și glucozei [21]. Leziunile celulelor infectate cu *Mycoplasma* sunt condiționate de efectele peroxidului de hidrogen, reducerea utilizării oxigenului, glucozei și sintezei macromoleculilor, iar în final se produce exfolierea totală sau parțială a celulei epiteliale și pierderea activității ciliare (clinic se manifestă prin prezența tusei uscate, iritative).

Mycoplasma se fixează pe epiteliul mucoasei traheii și bronhiilor, produce deteriorarea structurală a cililor cu perturbări funcționale și dezvoltarea proceselor infecțioase inflamatorii pe cale descendentă în structurile alveolare, penetrează septurile interalveolare cu formarea infiltratelor interstițiale [8, 13, 15, 19]. Aceste fenomene patomorfologice se manifestă prin traheobronșite, pneumonii [21]. Caracteristicile morfologice unice, structura genetică a micoplasmelor determină interacțiunea acestor microorganisme cu organismul-gazdă și se prezintă clinic prin evoluție atipică a proceselor malade.

Prezentare clinică

Sindroame respiratorii. Tabloul clinic se dezvoltă treptat, perioada de debut se produce în câteva zile sau poate avea o durată de până la câteva săptămâni, realizând manifestări diverse, ca febră, tuse, tahipnee, afectări extrarespiratorii [13, 15, 19]. Debutul bolii poate avea o evoluție acută sau subacută.

Sindromul respirator este prezentat prin nasofaringită, traheobronșită, laringită, pneumonie (3-

10%), care are o evoluție benefică [13]. Tusea este simptomul major în infecția micoplasmică pulmonară, are caracter uscat, persistent, uneori în accese chinuitoare. În ½ cazuri tusea se produce în paroxisme pertusoide, cu senzație de insuficiență a aerului, condiționată de dischinezie traheobronșică [15, 20]. Dispneea se declanșează în cazuri severe de pneumonii cu *M.pneumoniae*. Sindromul febril poate dura o săptămână, iar tusea și fatigabilitatea – două sau mai multe săptămâni. Durata și persistența sindroamelor, care determină severitatea bolii, sunt condiționate de timpul oportun al inițierii tratamentului antibacterian cu remedii macrolide [15].

Sindromul cataral respirator în pneumonii cu *M.pneumoniae* la copii este prezentat prin tuse (64,7-86,7%), preponderent cu caracter uscat (43,3%) sau semiproductivă (56,7%) [3, 6, 19]. Dispneea suplimentează sindromul respirator în 11,7-94,0% cazuri de pneumonii cu etiologie micoplasmică la copiii de 2-14 ani [3, 6, 19]. Febra este al doilea semn clinic caracteristic în PC cu *M.pneumoniae*, fiind raportată de diferiți autori cu o frecvență variabilă. La toți copiii studiați de Huong [6], febra a înregistrat valori >38°C (100%). Rezultate similare au fost obținute de Espósito în studiul care a inclus a 58 de copii (85,2%) cu infecție *M. pneumoniae* [3, 6].

Tabloul radiologic în PC de etiologie *M.pneumoniae* este foarte divers, dar nu specific infecției cu agenți atipici. Deseori modificările imagistice pulmonare au caracteristici de infecții virale ale căilor respiratorii inferioare sau ale unei pneumonii lobare bacteriene [1, 7, 13]. Prezența în lumenul căilor respiratorii a celulelor polimorfonucleare și mononucleare determină un tablou radiologic similar infecțiilor virale [15]. Cele mai frecvente modificări radiologice sunt infiltrația interstițială difuză, opacități prehilare sau în lobii inferiori, de obicei unilaterale sau poate cuprinde ambii pulmoni [7, 15].

În studiul lui Susan D.J. [7] pneumonia micoplasmică se prezintă mai frecvent prin afectarea lobilor inferiori cu opacități reticulo-nodulare unilaterale (52%), mai rar bilaterale (10%). Limfadenopatia prehilară este descrisă în 7% cazuri cu localizare unilaterală pe dreapta, dar a fost confirmată prin TC pulmonară la 22% copii cu infecție pulmonară micoplasmică [8]. Opacitățile segmentare sau lobare în pneumonia cu *M.pn.* sunt descrise ca având o frecvență diferită. Majoritatea focarelor descrise de Susan D.J. [7] (42 pacienți cu infecție micoplasmică) poartă caracter omogen sau de „sticlă mată” (11 cazuri), ceea ce le diferențiază de opacitățile din pneumoniile bacteriene (neomogene, cu intensitatea crescută). La 35 copii au fost identificate focare unilaterale, în 5 copii – afectare bilaterală, iar la 2 copii nu au fost depis-

tate modificări radiologice pulmonare. Mai frecvent a fost implicat pulmonul drept (40%), stâng (31%), mai rar – bilateral (21%). Implicarea lobilor inferiori a dominat în caracteristicile de localizare (80%), comparativ cu zonele pulmonare superioare sau lobul mediu (20%).

Pleurezia parapneumonică poate complica procesele pulmonare de etiologie *M.pneumoniae* în 4-20% cazuri, dar revărsatul pleural are volum mic, localizat la nivelul pulmonului afectat [13]. Totodată, în literatura de specialitate există date despre dezvoltarea abceselor pulmonare [10], edemului pulmonar acut, emfizemului interstițial, pneumatocelelor, emfizemului mediastinal, insuficienței respiratorii, sindromului McLeod [17]. La copiii cu sindrom Down, imunocompromiși, cu malformații cardiorespiratorii, anemie falciformă, pneumonia micoplasmică are o evoluție severă, cu dezvoltarea complicațiilor pulmonare [14,17]. Neumayr [11] a descris tabloul pulmonar radiologic în anemia falciformă prin prezența infiltratelor multilobulare, pleurezii și dezvoltarea detresei respiratorii. *M.pneumoniae* este agentul causal în 6,6% cazuri de sindrom toracic acut la pacienți cu anemie falciformă [14].

Hemoleucograma nu pune în evidență perturbări specifice și, de obicei, se determină un număr normal de leucocite ($7,4-8,7 \times 10^9/l$), nivelul VSH este majorat considerabil până la 38,58-43,0 mm/h [3, 16, 19], o limfopenie în debutul bolii proporțională cu severitatea bolii și trombocitoză preponderent în stadiul de reconștință [16]. Modificările hemogramei sunt predictive, nespecifice, caracterizează severitatea procesului inflamator, dar nu pot fi concludente pentru diagnosticul de infecție micoplasmică.

Manifestări extrapulmonare. Infecția pulmonară cu *M.pneumoniae* are proprietăți de a se extinde și poate determina realizarea unor stări de generalizare a procesului infecțios atipic. Aproximativ $\frac{1}{4}$ dintre pacienții spitalizați cu PC de etiologie micoplasmică pot dezvolta complicații extrapulmonare în orice perioadă a bolii (în stadiul acut sau tardiv), cu o incidență variabilă. Semnele respiratorii pot lipsi în 20-80% cazuri [13]. Una dintre cele mai grave manifestări extrapulmonare este afectarea SNC (6-7% pacienți spitalizați), exprimată prin encefalită, meningită aseptică, mielite. În 10% cazuri evoluția este nefavorabilă – cu deces, iar în 25% se dezvoltă sechele: deficit cronic al funcțiilor motorii (ataxie, coreoatetoză, paralizia nervilor cranieni, neuropatia plexului brahial, paralizia ascendentă), retard mintal, convulsii recurente [8, 13, 15, 17].

Afecțiunea gastrointestinală (25%) se manifestă prin diaree, pancreatită, vomă, grețuri, uneori cu expresivitate maximală [13, 15]. Afectarea cutanată

(25%) în pneumoniile cu *M.pneumoniae* se prezintă prin rash cutanat, eritem bulos multiform, sindrom Stevens-Johnson, care este o complicație severă [8, 13, 17]. Printre manifestările extrapulmonare sunt raportate și sindroame clinice de afectare musculo-sceletală în 14% cazuri (mialgii, artralгии, artrite septicе, rabdomioliza acută) [8, 13], semne de implicare a sistemului cardiovascular (1-8,5% pericardită, miocardită, insuficiență cardiacă, sindrom Raynaud) [8, 13, 17]. Complicațiile hematologice se înregistrează la fiecare al doilea copil cu infecție *M.pneumoniae* ca forme subclinice sau manifeste de anemie hemolitică, coagularea intravasculară, purpură trombocitopenică, aplazie medulară [13, 15, 17].

Concluzii

Infecția micoplasmică în practica pediatrică poate afecta orice grup de vârstă, evoluția fiind mai severă la copiii mai mici de 4-5 ani. Severitatea bolii respiratorii este variabilă, iar în asociere cu complicațiile extrapulmonare poate duce la dezvoltarea difteritelor sechele. Infecția micoplasmică nu are semne patognomice, ceea ce face diagnosticul clinic foarte dificil. Semnele clinice, datele radiologice poartă un caracter orientativ în suspectarea pneumoniei de etiologie micoplasmică, ceea ce argumentează necesitate efectuării investigațiilor serologice specifice.

Bibliografie

1. Cimolai Nevio, *Mycoplasma pneumoniae respiratory infection*. Pediatrics in Review, 1998; 10(19): 327-329.
2. Defilippi A. et al, *Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infection in children*. Respiratory Medicine, 2008; 102: 1762-1766.
3. Esposito S. et al., *M. pneumoniae and C.pneumoniae infections in children with pneumonia*. ERJ, 2001; 17: 241-244.
4. Foy H. et al., *Epidemiology of M. pneumoniae infection in families*. JAMA, 1966; 197:859-857.
5. Hanukolgu A. et al., *Pulmonary involvement in Mycoplasma pneumoniae infection in families*, Infection, 1986; 14(1):1-6.
6. Houngh Phan L.T. et al., *First report on clinical features of M. pneumoniae infections in vietnamese children*. Jpn. J. Infect Dis., 2007; 60: 370-373.
7. John S. et al., *Spectrum of clinical and radiological findings in Paediatric Mycoplasma Pneumonia*, Radiographics, 2001; 21: 121-130.
8. Kashyap S. et al., *Mycoplasma pneumoniae: clinical features and management*, Lung India, 2010; 27(2): 75-110.
9. Korppi M. et al., *Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by M.pneumoniae: serological results of a prospective, population-based study in primary health care*. Respirology, 2004; 9:109-114.
10. Leonardi S. et al., *Lung abscess in a child with*

Mycoplasma pneumoniae infection, Eur. J. Ped., 2010; 169(11): 1413-1415.

11. Neumayr L. et al., *Mycoplasma disease and acute chest syndrome in sickle cell disease*, Pediatrics, 2003; 112(1): 86-110.

12. Principi N. et al., *Role of M. pneumoniae and C.pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infection*, CID, 2001; 32:1281-1289.

13. Vervolet L. et al., *Infection by M.pneumoniae and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias*, BJID, 2007; 11(5):507-510.

14. Vishinsky E. et al., *Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease*, The New England J. of Medicine, 2000; 342(25): 1855-860.

15. Waites K. et al., *Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen*, Clinical Microbiology Reviews, 2004: 697-731.

16. Youn Y. et al., *Difference of clinical features in childhood Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. BMC Pediatrics, 2010; 10(48): 1-7.

17. Şciuca S., *Esențialul în pneumologia copilului*, Chişinău, 2007, p. 32.

18. Вишнякова Л. и соавт., *Роль Str.pneumoniae, M.pneumoniae и C.pneumoniae при внебольничной пневмонии у детей*, Пульмонология, 2005; 3: 43-44.

19. Мусалимова Г. и соавт., *Диагностика и лечение микоплазменной и хламидийной пневмоний*, Лечащий врач, 2004; 8: 46-49.

20. Ноников В. и соавт., *Диагностика и лечение микоплазменных пневмоний*, Consilium Medicum, 2005; 7(10): 839-840.

21. Стегний Б. и соавт., *Микоплазмы (эволюционное развитие, структура генома, особенности метаболизма)*, Міжвідомчий науковий збірник «Птахівництво», випуск 62, 1-7.

Rezumat

Articolul este o sinteză a datelor din literatura de specialitate despre importanța infecției cu *M. pneumoniae* la copiii cu pneumonie comunitară. Incidența pneumoniilor de etiologie micoplasmică este de 20-40% cazuri în structura etiologică a pneumoniilor. Afectează orice grupă de vârstă, cu o evoluție mai severă la copiii de vârstă mică. Infecția micoplasmică evoluează cu manifestări pulmonare și extrapulmonare. Această infecție nu are semne clinice, imagistice și hematologice distinctive, ceea ce argumentează necesitatea diagnosticului serologic specific la copii.

Summary

This manuscript is based on information collected from existing literature on infection by *M. pneumoniae* with emphasis on importance in childhood community-acquired pneumonias. *M. pneumoniae* infection constitutes 20-40% cases in etiological structure of community-acquired pneumonia. This infection occurs in all age groups, being more severe in children under five years old. *M. pneumoniae* clinical manifestation includes pulmonary and extra respiratory symptoms. This infection is characterized by lack of clinical, radiological and haematological manifes-

tation, which indicates the need of serological examination in community-acquired pneumonia.

Резюме

В статье представлен обзор литературы о роли инфекции *M. pneumoniae* во внебольничной пневмонии. Встречаемость микоплазменной инфекции при внебольничных пневмониях составляет 20-40%. Данная инфекция встречается во всех возрастных группах, но у детей младшего возраста протекает более тяжело. Инфекция проявляется легочными и внелегочными синдромами. При микоплазменной инфекции нет характерных клинических, рентгенологических и лабораторных признаков, что обуславливает необходимость применения серологических методов исследования.

ROLUL COMORBIDITĂȚILOR ORL ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPII

Svetlana Şciuca, dr. hab. în med., prof. univ.,
Rodica Selevestru, dr. în med., asist. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Antecedentele familiale alergice sunt prezente la 80% din copii cu astm bronșic [3]. Actualmente în literatura de specialitate se relatează despre prevalența în creștere a maladiilor alergice (astmului bronșic, rinitei alergice), care au o legătură între ele. Rinita alergică în 32-64% cazuri precedă apariția astmului și este o comorbiditate atestată la 80-90% copii cu astm bronșic. Acestei probleme actuale îi este consacrată Inițiativa Rinita Alergică și Impactul său asupra Astmului (ARIA) în colaborare cu OMS [1].

Ca urmare a obstrucției foselor nazale și a presiunii pe trompa lui Eustache, copiii cu hipertrofie adenoidiană dezvoltă comorbidități asociate, ca otita medie și sinuzita cronică. Este studiată relația dintre hipertrofia adenoidiană și reacțiile alergice, astfel evidențind persistența inflamației respiratorii la copiii cu hipertrofie adenoidiană. Unele studii relatează prezența vegetațiilor adenoide în 40,4% cazuri la copiii cu maladii alergice ca astmul bronșic, rinita alergică [2].

Scopul profilaxiei terțiare este micșorarea necesității în terapie medicamentoasă prin regim de eliminare a factorilor de risc. Se atenționează asupra măsurilor de sanare a patologiei infecțioase ORL și excluderii factorilor de risc din ambianța copilului.

Scopul studiului este de a evalua rolul comorbidităților ORL și al antecedentelor alergologice în evoluția astmului bronșic la copiii de vârsta școlară cu diferite condiții de trai.

Material și metode

În studiu au fost incluși 122 de copii de vârstă școlară (6-12 ani). Loturile de studiu au fost create în funcție de condițiile habituale nefavorabile, astfel lotul de bază a expușilor a inclus 87 copii și lotul de control a neexpușilor – 35 copii. Evaluarea condițiilor igienice habituale a elevilor cu astm bronșic au fost efectuate prin colaborare cu colaboratorii Catedrei de Igienă, USMF „Nicolae Testemițanu” sub conducerea șefului de catedră, profesor universitar, doctor habilitat în medicină - Riptuleac Grigore. Au fost determinate valorile reale ale umidității relative (UR%) și ale temperaturii (t°C) ca factori de microclimă a încăperilor, iar concentrația bioxidului de carbon (CO₂) – ca indice al componenței gazoase a spațiilor cercetate. Măsurările cantitative și calitative se efectuau cu ajutorul aparatului Aer Quality Monitor 5000 (USA). Materialul primar al cercetării a fost obținut drept rezultat al explorării chestionarelor utilizate: „Evidențierea factorilor de risc și cauzali”, „Extrasul din fișa medicală de staționar a copilului” și evaluarea igienică a condițiilor rezidențiale ale copiilor. Aprecierea concentrației IgE totale s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică.

Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare între parametrii de sănătate a elevilor din eșantionul de studiu, utilizând programa *Epi Info* – 3,5.

Rezultate și discuții

A fost efectuată cercetarea retrospectivă, pentru a compara acțiunea condițiilor habituale nefavorabile în rândul lotului de bază cu lipsa expunerii în rândurile copiilor lotului de control, pentru a determina relațiile dintre factorul de risc habitual și prezența antecedentelor personale ORL prin capacitatea lor de a favoriza apariția maladiei.

Analizând antecedentele personale la elevii cu astm bronșic, s-a stabilit că majoritatea prezintă comorbiditate cu maladiile cronice ORL: rinită alergică

în 56,6%: 95%CI, 48,3-66,1, vegetații adenoide – în 19,7%: 95%CI, 13-27,8, sinuzită – în 15,6%: 95%CI, 9,6-23,2, amigdalită – în 23%: 95%CI, 15,8-31,4 (figura 1).

Condițiile rezidențiale nefavorabile determină frecvența sporită a morbidității cronice la elevi, care au fost constatate în 81,6%: 95%CI, 77,5-85,7 cazuri, comparativ cu 68,6%: 95%CI, 60,7-76,5 pentru copiii din condiții rezidențiale favorabile. Estimarea selectivă a maladiilor concomitente cu impact nefavorabil asupra evoluției astmului bronșic la copii a determinat prezența rinitei alergice în 60,9% cazuri la elevii din condiții nefavorabile rezidențiale, comparativ cu 45,7% în lotul cu condiții habituale favorabile. Vegetațiile adenoide au fost estimate cu o frecvență de 2 ori mai mare la copii din condiții habituale nefavorabile – în 23% și doar în 11,4% la cei cu astm neexpuși.

Estimarea rolului maladiilor concomitente de genăză infecțioasă, ca sinuzita întâlnită în 15,6%: 95%CI, 9,6-23,2 și amigdalita – în 23%: 95%CI, 15,8-31,4 cazuri la tot lotul de elevi cu astm bronșic a arătat că ele nu depind de condițiile habituale nefavorabile, astfel observându-se o frecvență mai crescută de sinuzite suportate la elevii din lotul de control – 20%, comparativ cu cei din lotul de bază în – 13,8% cazuri. Agravarea astmului pe fond de infecții respiratorii acute a fost relatată în 72,1%: 95%CI, 63,3-79,9 (88 elevi cu astm bronșic) și de 1,3 ori mai frecvent în lotul de bază, în comparație cu lotul de control – RR=1,3; 95%IC: 0,7-2,6.

Astfel, a fost evidențiat rolul maladiilor concomitente cu localizare ORL, care pot servi drept factori favorizanți ce condiționează severitatea astmului bronșic pediatric. S-a observat că frecvența rinitei alergice la copiii cu astm este direct proporțională cu severitatea maladiei, întâlnită în 21,6%: 95%CI, 14,7-28,5 în astmul intermitent și la majoritatea copiilor cu astm sever – 92,3%: 95%CI, 84,6-99,8.

Dovezile prezentate confirmă rolul factorilor am-

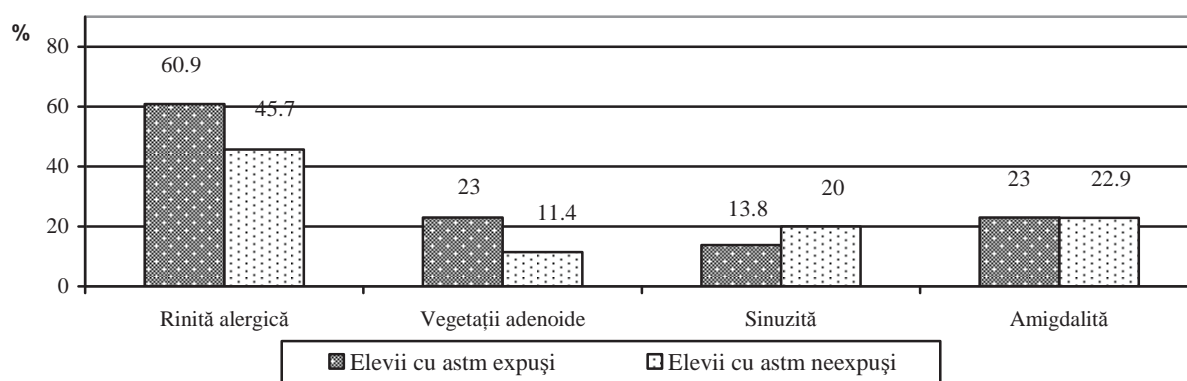


Figura 1. Maladii cronice ORL concomitente la copiii cu astm bronșic din diferite condiții de trai.

bianți de microclimă și componență gazoasă asupra astmului pediatric. Factorii de habitat acționează evoluția stării de sănătate a elevilor cu astm bronșic prin prevalența formelor severe în lotul copiilor cu condiții nefavorabile și prevalența formelor ușoare în lotul celor cu condiții habituale favorabile – $\chi^2=11,02$; $p<0,05$.

Impactul nefast al factorilor de origine endogenă, ca patologia ORL, asupra copiilor din studiu este secundat factorilor cauzali habituali. Manifestările astmului bronșic la copii în majoritatea cazurilor sunt determinate de reacțiile alergice de tip imediat, care decurg cu sporirea concentrației de IgE totale în ser [4]. Evaluarea ulterioară a urmărit aprecierea statusului atopic la copiii din studiu. Astfel copiii cu astm bronșic expuși condițiilor de trai nesatisfăcătoare au relatat valori de IgE totală mult mai crescute ($455,3\pm 50,2$ ME/ml), cu variații de la 27,4 până la 1600 ME/ml, comparativ cu copiii cu astm bronșic din condiții habituale favorabile, la care nivelul IgE totale a fost egal cu $224,7\pm 39,6$ ME/ml și diapazonul de valori cuprins între 18,3 și 1027,4 ME/ml, ($F=9,5$, $p<0,01$). Hiperimunoglobulinemie E ($508,8\pm 51,9$ ME/ml) au avut 88,5% (54 de elevi) din grupul expușilor cu astm bronșic, având variații de la 57 ME/ml până la 1600 ME/ml, comparativ cu 68,6% ai lotului de bază neexpuși cu valorile medii ale IgE totale mai micșorate – $311,2\pm 1,7$ ME/ml ($p<0,001$), cu variații de la 53 ME/ml până la 1027,4 ME/ml.

Valorile IgE mult mai crescute în lotul de bază confirmă rolul markerului IgE total în realizarea statusului alergologic la copiii cu astm bronșic. Aprecieră la 31,4% de copii din lotul de bază neexpuși a concentrației IgE în limitele normei și la ceilalți a unui fon atopic mai puțin relevant poate fi explicată prin lipsa factorilor de risc habituali care favorizează debutul astmului, astfel realizând manifestări alergice mai puțin exprimate, comparativ cu copiii cu astm din condiții de trai compromise, la care mecanismele patogenice în declanșarea acceselor de astm bronșic sunt influențate de mediul nefast rezidențial.

Aprecieră statusului atopic la elevii cu astm în funcție de gradele de severitate relevă valori evident mai sporite la cei expuși factorului de risc habitual, cu detectarea unei legături directe între concentrația IgE totale și severitatea maladiei (F egal cu 5,7, $p<0,01$ pentru copiii expuși și F egal cu 3,8, $p<0,05$ pentru elevii neexpuși) (figura 2).

Pentru copiii cu forme ușoare ale astmului concentrația IgE totală este egală cu $231,2\pm 78,2$ ME/ml în astmul intermitent și cu $242,9\pm 77,2$ ME/ml în astmul persistent ușor, $p>0,05$. Dar formele manifeste au relatat concentrații medii de $546,3\pm 82,9$ ME/ml în astmul persistent moderat, cu concentrația maximă de 1600 ME/ml, și modulul (mărimă care corespunde valorii cu cele mai multe frecvențe în seriile de variații) egal cu 1000 ME/ml, și copiii cu astm persistent sever cu media aritmetică a IgE totale egale cu $712,1\pm 95,3$ ME/ml, cunoscând valori maxime de 1000 ME/ml și modulul egal cu 1000 ME/ml. La elevii cu condiții de habitat favorabile această consecutivitate are puține abateri, observându-se în astmul persistent ușor valorile medii de $370,9\pm 120,8$ ME/ml, valorile maxime de 1027 ME/ml și în astmul persistent sever cu media de $551,8\pm 207,7$ ME/ml – valoarea maximă de 757,4 și modulul de 346,2 ME/ml. Rezultatele obținute sunt confirmate prin studii similare cu determinarea concentrației IgE totale în dependență directă de severitatea astmului bronșic la copii [5]. Terenul alergic personal la copiii cu astm bronșic este dominat de reacții frecvente la diferiți factori endogeni și exogeni, manifestate prin crize de astm bronșic.

Concluzii

Antecedentele personale prin interacțiune cu factorii de risc externi habituali favorizează agravarea maladiei și persistența unei simptomatologii bronho-obstructive la elevii cu astm bronșic. Impactul factorilor de habitat prin influențe negative asupra stării de sănătate a elevilor cu astm bronșic determină prevalența formelor severe de boală la copiii din condiții nefavorabile de trai. Studiul a demonstrat impactul negativ al maladiilor concomitente cu localizare

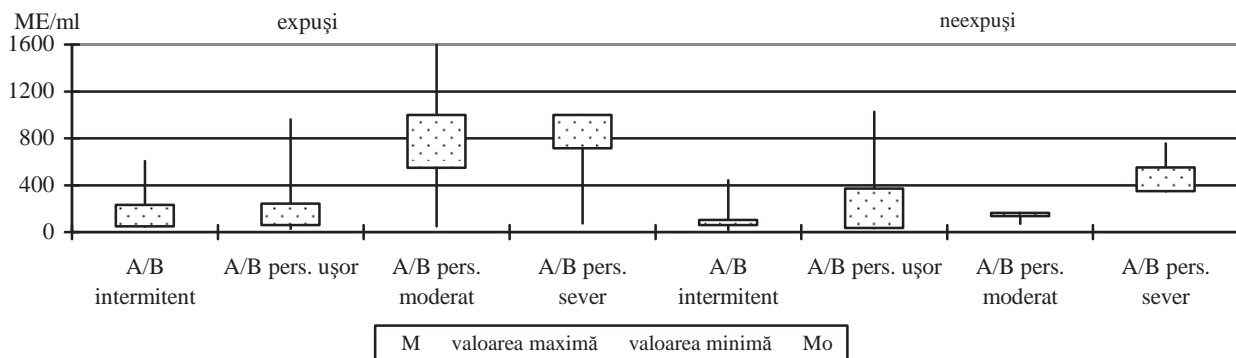


Figura 2. Valorile IgE totale la elevii cu astm în funcție de severitatea maladiei.

ORL, care condiționează o severitate mai exprimată a astmului bronșic pediatric.

Aprecierea la 31,4% copii din lotul celor neexpuși a concentrației IgE în limitele normei și la ceilalți a unui fond atopic mai puțin relevant poate fi explicată prin lipsa factorilor de risc habituali, care favorizează debutul astmului, astfel condiționând manifestări alergice mai puțin exprimate, comparativ cu copiii cu astm din condiții de trai compromise, la care mecanismele patogenice în declanșarea acceselor de astm bronșic sunt influențate de mediul nefast rezidențial.

Bibliografia

1. Bosquet J. et al., *Allergy rhinitis and its impact on asthma (ARIA)*. (in collabor. with the WHO, GA²LEN and AllerGren), *Allergy*, 2008; 63(86): 160.

2. Modryznski M., Yawisyia E., *An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children*, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngolog.*, 2007; 71: 731-739.

3. Procopișin L., *Răspândirea astmului bronșic la copii*. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Conf. a XII-a Ftizio pneum., Moldova, Chișinău, 2007, p. 53-55.

4. Балаболкин И.И., *Атопия и аллергические заболевания у детей*, *Педиатрия*, 2003; 6: 92-102.

5. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы*. Перевод с английского, Пересмотр, 2006, Москва: „Атмосфера”, 103 с.

Rezumat

Scopul studiului este de a evalua antecedentele personale la copiii cu astm cu diferite condiții de trai. Loturile de studiu au fost create în funcție de condițiile habituale nefavorabile, astfel lotul de bază al expușilor – din 87 și lotul de control al neexpușilor – din 35 copii. Antecedentele personale în interacțiune reciprocă cu factorii de risc externi habituali favorizează agravarea maladiei și persistența unei simptomatologii bronhoobstructive la copiii cu astm bronșic. Depistarea valorilor IgE mult mai crescute în lotul de bază ne demonstrează impactul comorbidităților ORL și condițiilor habituale în persistența inflamației respiratorii, confirmate prin statusul alergologic mai exprimat la acești copii.

Summary

The aim of this study was to assess personal history in children with asthma from different environment conditions. The groups were formed based on the exposure to habitual unfavorable conditions: the study group included 87 children exposed and the control group – of 35 children not exposed. Personal history in interaction with habitual risk factors leads to the progression of symptoms and persistence of bronchial obstruction in children with asthma. Detection of higher IgE values in the study group reveals the negative impact of ENT comorbidities and habitual conditions in the persistence of respiratory inflammation, expressed allergy status in these children.

Резюме

Цель исследования: определение сопутствующих ЛОР заболеваний у детей с бронхиальной астмой в разных гигиенических домашних условиях. Группы были составлены в зависимости от гигиенических домашних условий: 87 детей с неблагоприятными условиями и 35 детей с благоприятными домашними условиями. Сопутствующие ЛОР заболевания в контакте с домашними гигиеническими факторами риска способствуют поддержанию бронхообструктивной симптоматики у детей с бронхиальной астмой. Сопутствующих ЛОР заболеваний и неблагоприятные домашние условия поддерживают воспалительный процесс в дыхательной системе у детей с бронхиальной астмой, подтвержденным выявлением высоких титров IgE в крови.

POSSIBILITĂȚILE IMPEDANSMETRIEI ÎN DIAGNOSTICUL OTITELOR MEDII LA COPII

Svetlana Diacova, dr. în med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Otita medie (OM) este una dintre cele mai răspândite afecțiuni ale perioadei de copilărie. Datorită particularităților anatomofiziologice ale organelor ORL și ale întregului organism al copilului, inflamația urechii medii în primii 7 ani de viață decurge relativ asimptomatic, îndeosebi în baza maladiilor intercurrente trenate, tratate îndelungat cu antibiotice [1, 2, 3]. Lipsa diagnosticului oportun și a tratamentului adecvat duce la scăderea stabilă a auzului, transformarea OM în forme de otită medie exudativă, recidivantă, adezivă, cronică supurativă, la formarea colesteatomului și dezvoltarea complicațiilor intracraniene [4, 5]. Simptomatologia locală a otitelor medii la copii în primii ani de viață fiind săracă, aceasta complică diagnosticul prin metode clasice [5, 6, 7].

Tendența către obiectivizarea stării diferitelor organe și sisteme, precum și atenția deosebită acordată direcției funcționale în diagnostic și tratament, caracteristice pentru dezvoltarea contemporană a medicinei, stau la baza alcătuirii algoritmilor și standardelor din medicină [7, 8, 9].

Impedansmetria este o metodă obiectivă, de certitudine înaltă, neinvazivă, care poate fi utilizată pe larg în staționare și în condiții de ambulatoriu cu scop de diagnostic și supraveghere a copiilor cu diferite procese patologice ale urechii medii [8, 9, 10].

Scopul acestei lucrări este analiza posibilităților de diagnostic ale impedansmetriei în privința otitelor medii la copii.

Material și metode

Sub supravegherea noastră au fost 800 de copii care au avut indicații clinice pentru tratament chirurgical al otitei medii – miringotomia, miringotomia cu timpanostomia, timpanotomia cu revizia cavității timpanice, miringotomia cu antromastoidotomia. Predominau micuții din grupa preșcolară (4 - 6 ani) – 458 copii, 292 copii erau de vârstă fragedă (sub 3 ani), 50 pacienți – între 7 și 14 ani. Majoritatea pacienților erau băieți. În grupul de control au fost incluși de 200 de copii fără patologia urechii medii. În Clinică pacienții au fost cercetați cu ajutorul unei **Scheme de examinare otologică a copilului**, elaborată la începutul studiului, care include datele anamnestice, otoscopiei optice, otoscopiei pneumatice, otomicroscopiei, timpanometriei și înregistrării reflexului stapedian, audiometriei, rezultatele investigațiilor intraoperatorii, rezultatele funcționale în dinamică.

Pentru otoscopia optică și otoscopia pneumatică am folosit un set pentru otoscopie optică. Otomicroscopia se efectuează în condiții de anestezie generală cu ajutorul microscopului chirurgical „Opton” înainte și pe parcursul tratamentului chirurgical.

Aprecierea rezultatelor otomicroscopice se efectuează după schema care include gradarea celor mai importante caracteristici ale membranei timpanice (culoarea, poziția membranei timpanice, vascularizarea, transparența, strălucirea, poziția și forma triunghiului luminos, prezența retractării sau bombării locale sau totale, poziția și gradul de adâncime a retractării, mobilitatea membranei timpanice etc.).

Impedansmetria screening (timpanometria și înregistrarea reflexului stapedian) se efectuează cu aparatul „MT10” la începutul supravegherii și în dinamică, pe parcursul tratamentului conservator. Impedansmetria completă se efectuează înainte de tratamentul chirurgical.

Procedura. Inițial canula sondei se introduce în canalul auditiv extern până la ermetizarea conductului auditiv extern. Sunetul sondei este prezentat tipic la 226 Hz în canalul auditiv. Concomitent, presiunea aerului din canal se schimbă de la +200 până la - 400 H₂O. Complianța maximă se atestă atunci când presiunea în canalul auditiv extern și în urechea medie se egalează. Numai la această presiune transmisia acustică maximă spre urechea medie devine posibilă. Vârful complianței indică deci presiunea urechii medii care implică eficacitatea funcției trompei lui Eustache. Nivelul vârfului de complianță indică mobilitatea / rigiditatea electroacustică a urechii medii.

Pentru aprecierea timpanogramelor se utilizează clasificarea lui Jerger. Corespunzător acestei clasificări, sunt 3 tipuri de timpanograme (de bază) – A, C și B. Modificația clasificării lui Fiellau-Nicolaysen și M. Tos divizează tipul C în 2 tipuri – C₁ și C₂. Aceste clasificări se bazează pe evaluarea presiunii din conductul auditiv extern (care corespunde cu presiunea în cavitatea timpanică) la care se înregistrează vârful timpanogramei. În *figura 2* prezentăm tipuri de timpanogramă.

În afară de tip am apreciat și alte caracteristici de timpanogramă: Complianța (C) sau înălțimea curbei



Figura 1. Impedansmetru portabil.

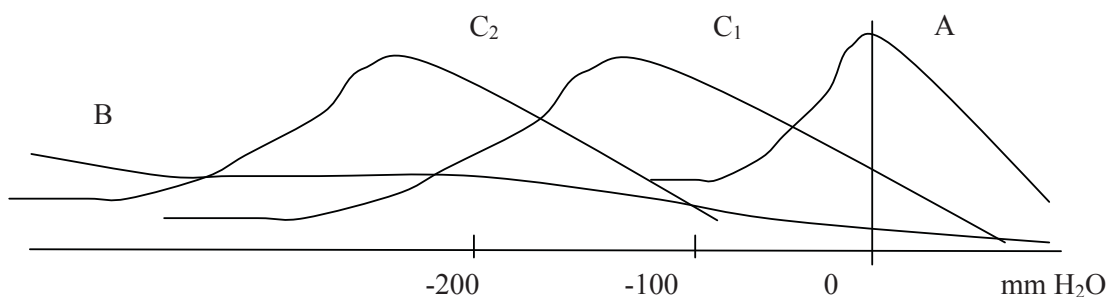


Figura 2. Tipuri de timpanogramă.

timpanometrice, gradient absolut (gradul de rotungere a curbei) și am calculat gradientul relativ. Gradientul relativ (G_r) se calculează după formula: $G_r = G_a / C$. Schema aprecierii este prezentată în figura 3.

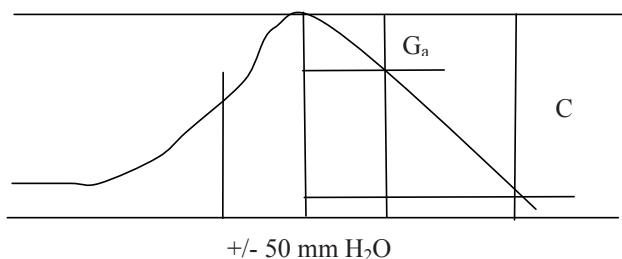


Figura 3. Caracteristicile timpanogramei.

Tratamentul chirurgical se efectuează sub anestezie generală cu ajutorul unui otomicroscop optic. Volumul tratamentului chirurgical se determină după indicațiile clinice. Pe parcursul intervenției se descriu schimbările membranei timpanice, mucoasei și cavității timpanice, prezența lichidului și caracteristica lui (seros, mucos, purulent, țesutului patologic), granulații, polipi, masele colesteatomatoase, masele timpanosclerotice, cicatrici etc. Conținutul patologic după indicații a fost investigat prin metodele cito- și histologică.

Rezultate și discuții

Cooptarea datelor otoscopiei optice și pneumatice cu rezultatele tratamentului chirurgical ne-a dat posibilitatea să stabilim cei mai importanți indicatori optici, care corespund patologiei urechii medii. Conform otoscopiei optice acești indicatori sunt: dereglări de transparentă și strălucirea membranei timpanice, schimbarea poziției și formei triunghiului luminos. Datele otomicroscopiei optice sunt mai detaliate și informative și corespund stării urechii medii cu veridicitate mai mare. Sensibilitatea otoscopiei optice după rezultatele noastre este de 72%, specificitatea – 68%. Datele otoscopice dau informația despre prezența procesului patologic în urechea medie, fără precizarea calității și cantității exudatului, prezenței granulației, polipilor, cicatricilor, colesteatomei etc.

Sumarul datelor otomicroscopice corespunde cu rezultatele descoperirilor intraoperatorii cu sensibilitate și specificitate mai mare – 92% și 95% respectiv. Înregistrarea pungilor de retracție la otomicroscopie corelează cu prezența granulațiilor, polipilor și cicatricilor cu coeficientul corelației $K > 0,8$.

Rezultatele impedansmetriei au fost comparate cu descoperirile intraoperatorii. Aprecierea rezultatelor pe baza clasificărilor cu criteriu unic – presiunea în cavitatea timpanică care corespunde presiunii în conductul auditiv extern la vârful timpanogramei –

are informativitate diferită, în funcție de tipul timpanogramei.

La pacienții cu timpanogramă de tip A și indicații clinice pentru tratamentul chirurgical am descoperit exudat la 5%, granulații – la 5%, edem și hipertrofia mucoasei cavității timpanice – la 15% din pacienți. La copiii cu tipul C_1 al timpanogramei și indicații clinice pentru tratament chirurgical am depistat exudat în 20% cazuri, granulații – la 10%, edem și hipertrofia mucoasei cavității timpanice – la 35%. La pacienți – cu timpanograma de tip C_2 și indicații clinice pentru tratamentul chirurgical am înregistrat exudat la 60% copii, granulații – la 50%, edem și hipertrofia mucoasei cavității timpanice – la 78%. Tipul B de timpanogramă a fost mai strâns legat cu prezența procesului patologic: la 87% din pacienți am depistat exudat patologic, la 100% – edem și hipertrofia mucoasei cavității timpanice.

Analiza detaliată a caracteristicilor timpanogramei la copiii sănătoși și compararea cu cele ale copiilor cu patologia urechii medii ne-a dat posibilitatea să formulăm un complex de indici ai timpanogramei caracteristici pentru otita medie: complianța generală mai mică de 0,2 mm H_2O , gradient absolut mai mic de 0,06 mm H_2O , gradient relativ mai mic de 0,25.

Cooptarea datelor de timpanometrie în dinamică cu rezultatele descoperirilor intraoperatorii au contribuit la depistarea unei concordanțe între forma timpanogramei și schimbările morfologice din urechea medie. Astfel, o mică micșorare a complianței s-a depistat în stadiul de inflamație catarală. Accentuarea proceselor proliferativ-alterative s-a manifestat prin reducerea în continuare a caracterelor principale ale curbei timpanogramei. Cantitatea mică de exudat, vâscozitatea lui, particularitățile tubei auditive la copii în primii ani de viață asigură menținerea vârfului complianței în limitele presiunii normale. Majorarea rigidității sistemului urechii medii poate să se manifeste în debutul bolii doar prin aplatizarea croșetului curbei, cu menținerea complianței electroacustice generale în limitele normei. Dezvoltarea ulterioară a inflamației duce la aplatizarea treptată a curbei timpanometrice, presiunea în căsuța timpanică rămânând relativ constantă, sau la micșorarea indicilor complianței și accentuarea disfuncției tubei auditive. La etapa finală de dezvoltare a inflamației, conținutul abundent de exudat și/sau proliferarea granulațiilor se manifestă prin tipul B al timpanogramei [3].

Aplicarea acestei metode de interpretare a rezultatelor timpanometriei ne permite să precizăm unele particularități patogenetice ale otitelor medii la copii în primii ani de viață.

Am apreciat 2 căi de dezvoltare a inflamației urechii medii. Prima, clasică, în care închiderea trompei

lui Eustache (edem, eliminări etc.) și dezvoltarea presiunii negative în cavitatea timpanică (teoria de vacuum) sunt cele mai importante momente în debutul bolii. Conform rezultatelor cercetărilor noastre, această cale este caracteristică pentru copiii de vârstă școlară și adulți, cu trompa auditivă permanent închisă și funcția de protecție a ei dezvoltată. Procesul inflamator sau alergic în nas și nazofaringe provoacă apariția edemului în tuba auditivă, aerul nu pătrunde în urechea medie. Clinic pacientul simte senzații neplăcute, zgomote auriculare și scădere de auz. Otoscopic la acest stadiu membrana timpanică este retractată. Timpanograma de la tip A se schimbă până la tip $C_1 - C_2$. Cu timpul presiunea negativă în cavitatea timpanică provoacă transudația lichidului din vasele sangvine în cavitatea timpanică. Clinic durerile în ureche se accentuează. Otoscopic membrana timpanică devine hiperemiată, se începe bombajul în cadranele posterioare. Timpanograma se schimbă până la tipul B. Dacă în acest moment se adaugă infecția microbiană, se dezvoltă procesul purulent cu mărirea rapidă în volum a exudatului. Clinic durerile sunt mai pronunțate; otoscopic – bombajul și hiperemia membranei timpanice; timpanograma-tip B. În aceste cazuri, investigațiile clinice și otomicroscopice uzuale permit diagnosticul oportun. Impedansmetria cu aprecierea rezultatelor după clasificările obișnuite confirmă anume acest mecanism de dezvoltare a otitelor.

Însă pentru copiii din primii ani de viață este caracteristic un alt mecanism de dezvoltare a inflamației urechii medii. Inflamația mucoasei nazale la ei implică foarte ușor mucoasa urechii medii, datorită tubei auditive deschise și aditus ad antrum deschis etc. Schema patogenezei OM la copiii mici este următoarea: agentul patogen prin trompa auditivă deschisă migrează în cavitatea timpanică, toxinele microbiene stimulează hiperplazia epitelului, proliferarea celulelor Goblet, paralizarea mișcării cililor, blocarea evacuării exudatului din cavitatea timpanică. Această teorie se confirmă prin rezultatele timpanometriei în dinamică la copiii cu otite medii acute în diferite stadii și prin corelațiile datelor timpanometrice și morfopatologice.

Evoluția latentă a otitelor medii este determinată de progresarea treptată a inflamației și păstrarea funcției de drenare a tubei auditive. Aceasta duce la schimbări locale minime (membrana timpanică este mată, netransparentă, sur-roză), determinând eficiența de diagnostic mică a otoscopiei pe fondul de manifestare pronunțată a simptomelor generale (intoxicație, tulburări funcționale ale altor organe). Complianța electroacustică a sistemului urechii medii este unul dintre cei mai sensibili indici și permite depistarea chiar și a reacțiilor inflamatorii minime.

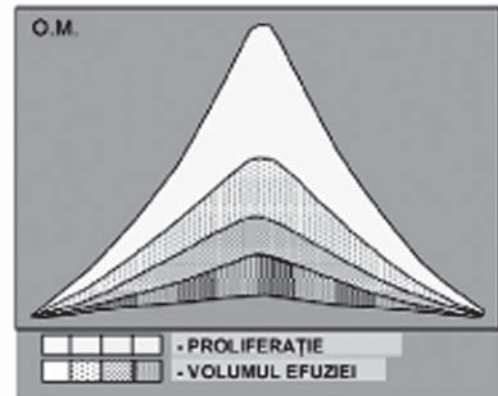


Figura 4. Corelațiile datelor timpanometrice și histologice la copiii mici cu otite medii.

Astfel, la copii în primii ani de viață timpanometria, cu aprecierea tuturor caracteristicilor timpanogramelor: presiunea în cavitatea timpanică (P), complianța (C), gradientul absolut (G_a), gradientul relativ (G_r), este mult mai informativă decât otoscopia.

Concluzii

1. La copii în primii ani de viață otita medie decurge relativ asimptomatic (clinic și otoscopic) în majoritatea cazurilor.

2. Diagnosticul otitelor medii la acești copii se bazează pe datele anamnezei, datele clinice, rezultatele otoscopiei optice și celei pneumatice, otomicroscopiei (metode subiective) și impedansmetriei (metodă obiectivă).

3. Pentru precizarea rezultatelor impedansmetriei la copii este necesar de adăugat și aprecierea altor indicatori: presiunea în cavitatea timpanică (P), complianța (C), gradientul absolut (G_a), gradientul relativ (G_r) în clasificarea timpanogramelor, bazată pe un singur indicator – presiunea în cavitatea timpanică, tipuri de timpanogramă A, C_1 , C_2 și B.

4. Analiza detaliată a caracteristicilor timpanogramelor este cea mai sensibilă metodă neinvazivă de examinare a urechii medii și permite depistarea chiar și a schimbărilor patologice minime din cavitatea timpanică.

5. Aplicarea metodei noastre de interpretare a rezultatelor timpanometriei ne permite să precizăm unele particularități patogenetice ale otitelor medii la copiii mici.

6. Pe baza datelor impedansmetriei este posibil de apreciat otita medie, fără precizarea formei (acută, exudativă, recidivantă, adezivă etc.). Diagnosticul final se bazează pe analiza datelor în complex: anamnestice, otoscopice, otomicroscopice, impedansmetrie, audiometrie și rezultatele analizei schimbărilor cavității timpanice depistate intraoperator.

Bibliografie

1. Ababii I., Diacova S., *Managementul otitei medii acute la copiii de vârstă precoce*, Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, 2002, ediția III, v. 3, p. 196 - 200.
2. Bluestone C.D., Klein J.O. (Eds), B.C. Decker Hamilton, *Otitis Media in Infants and Children*. 4th ed, Ontario, 2007.
3. Caye-Thomasen P., Stangerup S.-E., Lrgensen G., Drozdziwicz D., Bonding P., Tos M., *Myringotomy Versus Ventilation Tubes in Secretory Otitis Media: Eardrum Pathology, Hearing, and Eustachian Tube Function 25 Years After Treatment*, *Otol. Neurotol.*, 2008; 29:649Y657.
4. Kadhim A., Spilsbury K., Semmens J., *Adenoidectomy for Middle Ear Effusion: A Study of 50,000 Children Over 24 Years*, *Laryngoscope*, 2007; 117:427-433.
5. Casselbrant M., Mandel E., Rockette H., Kurs-Lasky M., Fall P., Bluestone Ch., *Adenoidectomy for otitis media with effusion in 2-3-year-old children*, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2009, 73:1718-1724.
6. Diacova S., Ababii I., *Our experience in diagnosis, treatment and follow up of otitis media with effusions in infancy*. 6th International Conference Physiology and Pathology of Hearing. 1999, Mikolajki, Poland, Abstracts, p. 125 - 126.
7. Diacova S., McDonald Th., *A comparison of outcomes following tympanostomy tube placement or conservative measures for management of otitis media with effusion*. *Ear, Nose and Throat Journal*. Philadelphia, PA, USA, 2007, 96(9): 552 - 555.
8. Diacova S., McDonald Th., Beatty Ch., Wei J., *Ear drops in preventing otorrhea associated with tympanostomy tubes insertion in children*. 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery. 2000. ICC Berlin, Germany, p. 56.
9. Diacova S., Ababii I., Chiaburu A., *Tratamentul chirurgical al otitelor medii la copii*. *Buletin de Perinatologie*, 2002; 1: 46 - 48.
10. Diacova S., *Particularitățile patogenetice ale otitelor medii la copiii primilor 3 ani de viață*. *Curierul medical*, Chișinău, 2009; 5 (311): 24 - 26.
11. Ababii I., Diacova S., *Клинико-морфологические корреляции при различных формах среднего отита у детей*. *Международный научно-практический журнал „Оториноларингология Беларуси”*, 2011, 2 (03): 30 - 36.

Rezumat

Otita medie la copii în primii 7 ani de viață decurge relativ asimptomatic. Impedansmetria este o metodă obiectivă, de certitudine înaltă, neinvazivă în diagnosticul otitelor medii. Am elaborat un sistem de evaluare a rezultatelor impedansmetriei pe baza analizei detaliate a caracteristicilor de timpanogramă – complianța, gradient absolut, gradient relativ și presiunea. Am analizat corelațiile acestor date cu descoperirile intraoperatorii din cavitatea timpanică la copiii cu diferite forme de otită medie. Investigațiile noastre au demonstrat o informativitate înaltă al acestei evaluări detaliate. Această sistemă este utilă în diagnosticul com-

plex. Rezultatele noastre au îmbunătățit înțelegerea patogenezei otitelor medii la copii.

Summary

Otitis media in children have relatively asymptomatic course - clinically and otoscopically. Impedance audiometry is noninvasive, objective functional method of examination of middle ear. We elaborated the system of evaluation of the impedance audiometry results which is based on detailed analysis of the main characteristics of tympanometric curve – compliance, absolute gradient, relative gradient and preasure. We have analysed correlations of these data with the surgical findings from the middle ear in children with different forms of otitis media. Our research have demonstrated good informational content of such detailed evaluation. This system is useful in complex diagnostics. Our results improves the understanding of pathogenesis of otitis media in children of the first 7 years of life.

Резюме

Средний отит у детей имеет относительно малосимптомное течение – клинически и отоскопически. Импедансометрия – неинвазивный, объективный, функциональный метод исследования среднего уха. Мы разработали систему оценки результатов импедансометрии, основывающаяся на детальном анализе основных характеристик тимпанометрической кривой – податливость, абсолютный градиент, относительный градиент, давление. Проанализированы корреляции этих показателей с хирургическими находками у детей с различными формами средних отитов. Наши исследования продемонстрировали высокую информативность такой подробной оценки результатов. Эта методика оценки пригодна для комплексной диагностики. Наши результаты способствуют уточнению патогенеза среднего отита у детей первых 7 лет жизни.

**APLICAREA ELASTOGRAFIEI
ULTRASONOGRAFICE ÎN EVALUAREA
ȘI MONITORIZAREA COPILOR CU
AFECȚIUNI HEPATICE**

Liudmila Cerempei, dr. hab. în med., prof. univ.,
Ludmila Bologna, dr. în med., conf. univ.,
Ninel Revenco, dr. hab. în med., prof. univ.,
Alexandru Cealan, rezident
USMF „Nicolae Testemițanu”

Elastografia este o metodă bazată pe ultrasunete, un concept noninvaziv în evaluarea naturii țesutului, care oferă informații despre elasticitatea țesutului examinat și gradul fibrozei.

Elastografia este descrisă pentru prima dată în literatura medicală în anul 1999 (Sandrin, 1999), fiind și aplicată în practica medicală din 2008. Elastografia permite cuantificarea fibrozei hepatice prin determinarea vitezei unei unde elastice cu frecvența joasă, produsă de o sondă mecanică plasată direct pe tegumentul pacientului. Viteza acestei unde, care se propagă în țesutul hepatic, depinde de rigiditatea efectivă a ficatului, rigiditate care la rândul ei se corelează cu gradul fibrozei hepatice. În practică, sonda este plasată într-un spațiu intercostal, într-o poziție comparabilă cu poziția utilizată pentru biopsia hepatică standard.

Elastografia se efectuează prin două tehnologii diferite: elastografia *prin compresie*: „eSie touch elasticity imaging” (aplicații pentru elastografia de suprafață – în special a sânelui) și tehnologia *ARFI* – “acoustic radiation force imaging” (impulsul de difuzie a forței acustice).

Avantajele metodei ARFI:

- permite evaluarea corectă și flexibilă a rigidității hepatice, inclusiv a lobului stâng (cu utilitate la pacienții obezi);
- se corelează cu stadiul fibrozei, fără a fi influențată de steatoză;
- nu impune un anumit grad de compresie asupra țesutului, este efectuată de examinatorul care poate varia (prin oboseala mâinii);
- preia mișcările respiratorii ale pacientului, adică mișcări ritmice și constante, și are o precizie superioară altor metode neinvazive;
- furnizează informații suplimentare privind delimitarea tumorilor hepatice, demonstrează potențialul de a diferenția tumorile hepatice maligne de cele benigne (hemangioame).

Fibroscanul:

apreciază rigiditatea unui fragment de țesut hepatic având forma unui cilindru cu diametrul de 1 cm și lungime de la 2 până la 4 cm;

comparativ cu fragmentul obținut prin PBH, cel apreciat prin elastografie este de 100 ori mai mare, fiind mult mai reprezentativ pentru întregul parenchim hepatic;

fibroscanul permite aprecierea fibrozei semnificative (grad >F2) și a cirozei, tehnica fiind rapidă, ușor de utilizat și nedureroasă;

fibroscanul poate fi utilizat în combinație cu fibrotestul, pentru o acuratețe mai mare în diagnosticul fibrozei la pacienții cu hepatită cronică cu VHC.

Elastografia în timp real („Hitachi EUB 8500” și „EUB 900”) are același principiu ca și cea clasică, dar permite eliminarea unor restricții tehnice, furnizând rezultate comparabile cu fibroscanul (5, 6, 7).

De peste 50 de ani metoda de referință în evaluarea stadiului fibrozei hepatice este *biopsia hepatică*

percutanată (PBH). O caracteristică extrem de importantă a PBH, care o face încă indispensabilă, este aprecierea fibrozei hepatice și din punct de vedere calitativ (sediul și distribuția fibrozei, relația fibrozei cu lobul hepatic, prezența leziunilor asociate). În aceste cazuri PBH poate clarifica diagnosticul și aduce informații utile pentru stabilirea schemei terapeutice.

Deși *rata de complicații semnificative post-PBH* este redusă (între 1 și 5%), iar mortalitatea variază între 1/1.000 cazuri și 1/10.000 cazuri, PBH rămâne o procedură invazivă. În afara caracterului invaziv, are riscul apariției complicațiilor, având, deci, anumite limite:

✓ Riscul de apariție a complicațiilor este mai mare pentru pacienții cu afectare severă a funcției hepatice, cu trombocitopenie sau tulburări de coagulare și la cei cu sepsis. De asemenea, riscul de complicații crește proporțional cu numărul de pasaje intrahepatice.

✓ Una dintre principalele limite ale biopsiei hepatice rămâne dimensiunea prea mică a fragmentului recoltat. În prezent se consideră că pentru o apreciere optimă a activității necroinflamatoare și a fibrozei în cazul hepatitelor cronice virale, fragmentul de țesut hepatic trebuie să fie de cel puțin 25 mm, nefragmentat și să conțină minimum 11 spații porte complete.

✓ O altă limită este datorată erorii de eșantionare (*sampling error*). Această limită a PBH poate interesa atât cuantificarea fibrozei (frecvent cu un stadiu), cât și pe cea a activității necroinflamatoare (de obicei, prin estimare în minus).

✓ Se consideră că o singură PBH poate rata ciroza în 10% – 30% cazuri și că în jumătate din cazuri pot exista diferențe între modificările observate la cei doi lobi hepatici.

✓ Interpretarea PBH de către anatomopatologi este subiectivă.

Toate acestea au dus la necesitatea căutării altor teste de evaluare a fibrozei hepatice, mai puțin invazive, cu posibilitatea de evaluare a fibrozei la nivelul întregului parenchim hepatic și, nu în ultimul rând, să poată fi repetată ori de câte ori este nevoie. Au fost efectuate mai multe studii pentru evaluarea fibrozei hepatice prin metoda elastografiei [2, 3].

Oana Marginean și coaut. (2011) au efectuat un studiu pe un lot de 93 de copii, 43 fiind sănătoși și 50 cu afecțiuni hepatice. A fost evaluată elasticitatea globală și cea segmentală a ficatului, stabilindu-se corelații între valorile obținute la nivelul lobului caudat și a segmentului VIII la copii sănătoși versus hepatopatii. În rezultat, viteza mediană globală a elasticității hepatice la lotul-martor a fost statistic semnificativ mai scăzută decât la copiii cu hepatopatii. Evaluând

separat elasticitatea pentru fiecare segment, în grupul de control elasticitatea segmentului VIII a fost semnificativ mai mare decât în I ($p=0,0216$), iar în grupul cu afecțiuni hepatice diferența nu a fost semnificativă statistic între segmente. Considerând individual valorile elasticității hepatice, nu au fost diferențe semnificative pentru segmentul VIII la martor și în hepatopatii. Astfel de diferențe au fost, oricum, prezente pentru segmentul I ($p=0,003$). S-a ajuns la concluzia că elasticitatea hepatică este mai mare la copiii cu afecțiuni hepatice, mai ales pentru segmentul I. La copiii sănătoși elasticitatea a fost semnificativ mai ridicată pentru segmentul VIII versus I, lucru ce nu s-a observat la cei cu hepatopatii, probabil din cauza fibrozei și afectării primare a lobului caudat [10].

Într-un studiu francez, efectuat de de Ledinghen V., Le Bail B., Rebouissoux L., et al. (2011), format din 115 copii, s-au efectuat 33 de puncții-biopsii hepatice, care au arătat o concordanță între rezultatele elastografiei și scorul Metavir, o corelație semnificativă între prezența splenomegaliei detectate ecografic, numărul de trombocite și valorile elastometriei [4].

În alt studiu francez, efectuat de Breton E. (2011), în care au fost incluși 72 de copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani, diagnosticați cu boli hepatice cu potențial fibrozant (28 cazuri cu hepatită virală, 20 – fibroză chistică, 16 – coleastăză cronică, 5 – hepatită autoimună și 3 – fibroză hepatică de etiologie necunoscută), li s-a efectuat elastometria impulsională, rezultatele acesteia fiind în concordanță cu valorile celorlalți parametri studiați [1].

Popescu A., Sporea I., Sirlu R. (2010) au efectuat studii pe loturi de adulți cu hepatită cronică, unde au stabilit următoarele valori ale vitezei unde de forfecare pentru diferite grade ale fibrozei hepatice: F 0: $1,31 \pm 0,48$ m/s; F 1: $1,52 \pm 1,02$ m/s; F 2: $1,61 \pm 0,68$ m/s; F 3: $1,76 \pm 0,76$ m/s; F 4: $2,81 \pm 0,71$ m/s [12, 13].

Un alt studiu realizat de R. M. Manzat Saplacan (2010) a avut ca obiectiv folosirea elastografiei la 48 pacienți adulți, diagnosticați cu hepatită cronică B în copilărie pe baza biopsiei hepatice. Rezultatele au fost comparate cu rezultatele biopsiei luate în copilărie. Din cei 48 pacienți, la 46 a fost determinat HBeAg pozitiv în momentul diagnosticului inițial, la restul 2 a fost constatat anti-HBeAg pozitiv. Din cei 46 de pacienți, 35 au primit α -interferon în copilărie și alții 11 nu s-au tratat. Din grupul de 35 de pacienți tratați, fibroza a regresat în 31 (88,57%) cazuri și numai la 4 (11,43%) a staționat. Din grupul celor 11 pacienți netratați, regresia fibrozei a fost depistată doar în 2 cazuri (18,18%), cu staționarea stadiului de fibroză la 6 (54,55%) și progresia fibrozei la 3 pacienți (27,27%). S-a ajuns la concluzia că pronosticul

depistării în copilărie a hepatitei cronice B este una favorabilă, cu stadiul de fibroză F_0 la 71,73% din pacienți. În studiul efectuat, regresia fibrozei corelează cu vârsta seroconversității în sistemul „e” la fel de bine ca și cu tratamentul cu α -interferon [9].

Sporea I., Bota S., Popescu A. (2010) și colab. au efectuat un studiu pentru stadializarea neinvazivă a fibrozei hepatice, pe 100 de pacienți cu diagnosticul de hepatită cronică C, care au fost supuși și biopsiei hepatice. Ca referință pentru stadializarea histologică a fibrozei ficatului a servit scorul sistemului METAVIR. Corelația dintre testele neinvazive și biopsia hepatică a fost studiată folosind coeficientul Spearman. Validitatea generală a fost măsurată folosind AUROC cu 95% CI. În urma studiului s-a confirmat o corelație importantă între ARFI și stadiile fibrozei histologice ($r = 0,826$, $p < 0,001$) și o corelație moderată între testul MBT și stadiile fibrozei ($r = 0,602$, $p < 0,001$) pentru valorile de referință delta (DOB), $r = 0,398$ și $p < 0,001$ pentru doza cumulativă de recuperare. S-a ajuns la concluzia că metoda ARFI este una promițătoare în evaluarea fibrozei hepatice, mai superioară decât MBT pentru stadializarea neinvazivă a fibrozei hepatice [11].

Concluzii

1. Elastografia este o metodă sigură pentru estimarea severității fibrozei la pacienții cu hepatită cronică HBV și HCV, ciroză hepatică.
2. Elastografia poate fi aplicată în practica medicală pentru screeningul, diagnosticul și monitorizarea pacienților cu boli hepatice.
3. Studiile multiple efectuate în ultimii ani confirmă corelația înaltă a rezultatelor puncției-biopsiei hepatice cu cele ale elastografiei hepatice, efectuate cu metoda ARFI sau fibroscan.

Bibliografie

1. Breton E., *Interêt de l'élastométrie impulsionnelle dans l'évaluation non invasive du stade de fibrose hépatique chez l'enfant*. Archives de Pédiatrie 2009; 16:1005-1010.
2. Căruntu Florin, *Utilitatea elastografiei ultrasonografice și a rezonanței magnetice ca metode neinvazive complementare de evaluare a fibrozei în afecțiunile hepatice cronice*, București, 2010; 145-160.
3. Cerempei L., Bologa L., Revenco N., *Elastografia: de la teorie la aplicări practice*, anale științifice, vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului, Chișinău, 2009; p. 274-280.
4. de Ledinghen V., Le Bail B., Rebouissoux L. et al., *Liver stiffness measurement in children using FibroScan: Feasibility study and comparison with Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and liver biopsy*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2007; 45:443-450.
5. Fierbințeanu-Braticevici C., Tribus L., Usvalt R.,

Petrina A., *Role of acoustic radiation force impulse (ARFI) sonoelastography and 13C-methacetin breath test for noninvasive staging of liver fibrosis*, 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, 2010, abstract 1620.

6. Lupsor M., Badea R., Stefanescu H., *The diagnosis performance of ultrasonic transient elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients*, 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, 2010, abstract 1607.

7. Lupsor M., *The performance of liver stiffness measurement for noninvasive fibrosis assessment in chronic hepatitis C. Result from a cohort of 1028 patients*, 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, 2010, abstract 1079.

8. Lupsor M., *The diagnosis performance of ultrasonic transient elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in comparison to chronic hepatitis C patients*, 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, 2010, abstract P1606.

9. Manzat Saplacan R. M., Lupsor M., *Assessment of the regression of fibrosis by using unidimensional transient elastography in patients diagnosed with chronic hepatitis B in childhood*, 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, 2010, abstract 1608.

10. Marginean Oana, Branzanciu Klara, Marginea Claudiu, *Evaluarea segmentală a structurii hepatice la copii prin elastografie în timp real*, al XII-lea Congres al Societății Române de Anatomie, Cluj-Napoca 2011, p. 34.

11. Sporea I., Bota S., Popescu A., *How to improve the accuracy of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) for liver fibrosis evaluation?*, 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, 2010, abstract 0494.

12. Sporea I., Sirlu R., Bota S., *Liver stiffness measurement by means of transient elastography in patients with HBV chronic hepatitis*, 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, 2010, abstract 1613.

13. Sporea I., Gherhardt D., Popescu A. *Chronic B hepatitis versus chronic delta hepatitis: are there different liver stiffness values obtained by transient elastography and what does Knodell score say about severity of lesions*, 19th United European Gastroenterology Week, Stockholm, 2011, abstract 0166.

14. Sultana Camelia, Ruta Simona, *Hepatologie*, Bucureşti, 2009, 317 p.

Rezumat

Multiple studii din ultimii ani confirmă concordanța înaltă dintre rezultatele elastografiei hepatice și cele ale puncției-biopsiei hepatice în evaluarea și monitorizarea pacienților cu boli hepatice, atât la copii, cât și la maturi. Folosirea elastografiei la copii devine prioritară, deoarece este o metodă neinvazivă, foarte informativă și care poate fi aplicată în practica medicală în calitate de screening, de diagnostic și monitorizare a pacienților.

Summary

Multiple studies of the last years confirms the high correlation between the results of liver elastography and liver puncture biopsy in the evaluation and monitoring

patients with liver disease so much at the children and at adults. Elastography examination at the children becomes a priority, because is a noninvasive method, very informative and which can be applied in medical practice as screening, diagnosis and monitoring of patients.

Резюме

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, подтвердили высокий уровень прямой корреляции между результатами эластографии и биопсии печени как у взрослых, так и в детской популяции. Проведение эластографии печени становится приоритетным в связи с тем, что метод неинвазивен, информативен и применяется в медицинской практике в качестве метода скрининга, диагностики и мониторинга пациентов, особенно детей.

PARTICULARITĂȚILE ETIOPATOGENICE, CLINICO- FUNCȚIONALE ȘI MORFOLOGICE ALE COPILOR CU PANCREATITĂ ACUTĂ

Liudmila Cerempei, dr. hab. în med., prof. univ., *Ludmila Grițco*, doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Pancreatita acută la copii constituie aproximativ 9-25% din totalitatea afecțiunilor digestive și se întâlnește la toate grupele de vârstă [3, 5, 6]. Conform datelor Direcției generale de statistică a municipiului Chișinău, morbiditatea cu pancreatită acută la copii a crescut în ultimii 10 ani de 3 ori. Pancreatita cronică este o afecțiune plurietiologică cu evoluție progresivă, modificări distructive în focar sau difuz-degenerative ale țesutului acinar, cu schimbarea funcției exo-și endocrine pancreatice [1].

Modificările ireversibile în parenchimul pancreatic se dezvoltă atunci când maladia progresează și se manifestă cu insuficiența pancreatică excretorie, dar mai târziu – și incretorie [1, 4, 8, 11].

În întreaga lume morbiditatea cu pancreatita acută și cea cronică printre populația pediatrică rămâne o problemă primordială. Numeroase rapoarte au identificat o tendință de creștere a morbidității cu această maladie la copii.

Pancreatita acută este un proces reversibil și se manifestă morfologic prin edem interstițial, infiltrarea cu celule inflamatorii și, în cazuri severe, prin diferite grade de necroză, apoptoză și hemoragii [1].

Pancreatita acută la copii este determinată prin manifestări clinice, modificarea indicilor biologici și instrumentali. Sunt elaborate criteriile de diagnostica-

re a pancreatitei acute la adulți, care au derivat dintr-o conferință de consens ce a avut loc în Atlanta în 1992. Aceste criterii includ 2 dintre următorii parametri: dureri abdominale tipice, nivel crescut de amilază și/sau lipază de 3 ori față de limita superioară a valorilor normale, și/sau constatări confirmate pe imagistica transversală abdominală. Criterii definitive în diagnosticul pancreatitei acute la copii nu sunt aprobate. Despre dificultățile examinării maladiilor glandei pancreatice ne vorbesc numărul considerabil de teste de laborator (aproximativ 200), precum și a examinărilor instrumentale. În fiecare an se elaborează metode noi de explorare a maladiilor glandei pancreatice, ceea ce ne demonstrează că medicii-practicieni nu sunt satisfăcuți de metodele existente de investigare [2, 7, 11, 12]. Nu există un test de diagnosticare specific pancreatitei acute. Diagnosticul se bazează pe un ansamblu de criterii clinice și paraclinice [1, 2, 9, 10]. Având în vedere nespecificitatea semnelor clinice, explorările biologice, precum și indicii morfologici și funcționali devin deosebit de prețioase pentru confirmarea pancreatitei acute la copii.

Așadar, cercetarea etiopatogenezei, particularităților clinico-funcționale și morfologice la copiii cu pancreatită acută sunt direcțiile principale în diagnosticarea timpurie, prevenirea evoluției nefavorabile, evitarea cronicizării și complicațiilor la copiii cu pancreatită acută, care în ultimul timp ating rata mortalității de 3,5% [1].

Scopul lucrării a fost analiza completă a particularităților etiopatogenice, clinico-funcționale și morfologice ale copiilor cu pancreatită acută.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 89 de copii cu pancreatita acută sau cronică, care au fost spitalizați în secția de gastrologie a IMSP SCMC “V. Ignatenco” în anii 2010-2011, cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani. Eșantionul de studiu a fost divizat în 2 loturi. Lotul I a inclus 49 de copii cu pancreatită acută (lotul de baza), iar lotul II – 40 de copii cu pancreatita cronică (lotul de control). Loturile au fost identice după vârstă și sex.

În scopul aprecierii particularităților etiopatogenice, clinico-evolutive ale pancreatitei acute, copiii au fost examinați conform protocolului elaborat, care a inclus: anchetarea, metodele clinice, biologice, instrumentale și de statistică medicală. Explorarea biologică a inclus analize generale ale sângelui și urinei; analiza biochimică a sângelui, cu determinarea nivelului de bilirubină totală și fracțiilor ei, ALAT, ASAT, Ca sangvin. S-au apreciat indicii funcției exocrine – amilaza în ser și în urină, lipaza în ser, elastaza 1 în coprogramă; indicii funcției endocrine prin determinarea nivelului de glucoză, insulină în sânge. Dintre indicii nutriționali s-au cercetat: proteina totală, ureea, creatinina. Examine instrumentale: USG a glandei pancreatice cu proba postprandială, FGDS.

Rezultate obținute și discuții

În urma analizei datelor obținute, s-a constatat că la pacienții cu pancreatită acută cu veridicitate ($p < 0,001$) prevala malformația congenitală a colecistului cu disfuncția lui (51%), la cei cu pancreatită cronică prevala gastroduodenita cronică și boala de reflux gastroesofagian (72,5%). Incidența factorului infecțios a fost în

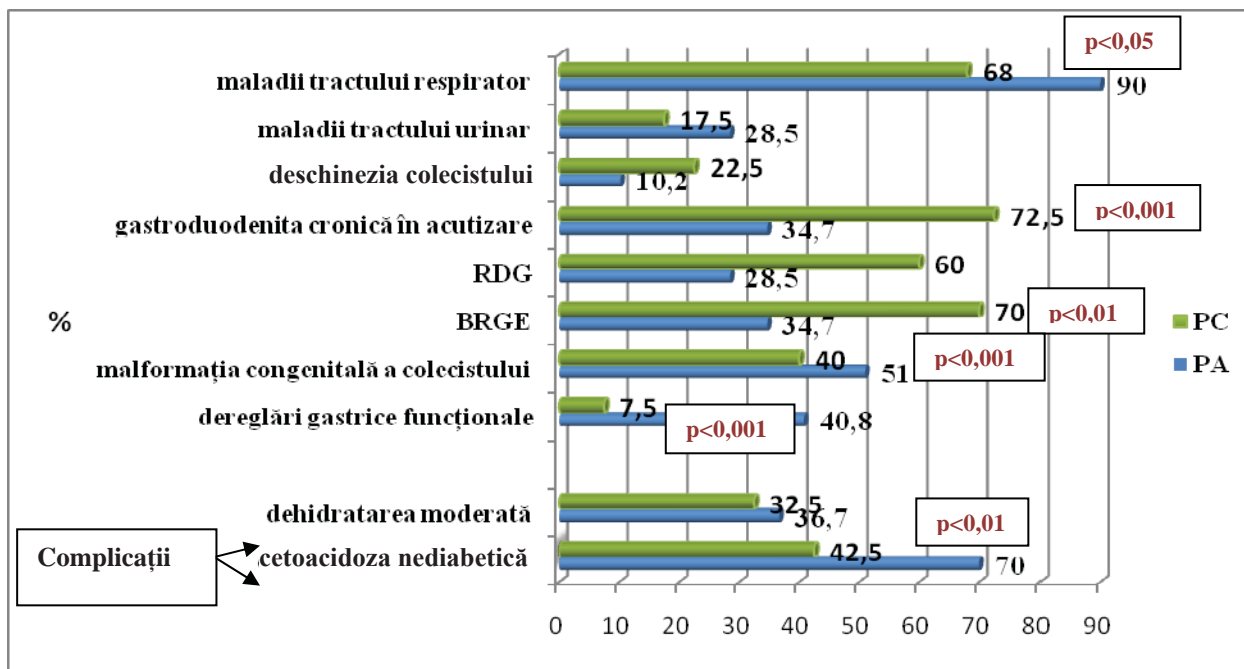


Figura 1. Complicațiile și diagnosticul concomitent al pacienților cu pancreatită acută și pancreatită cronică.

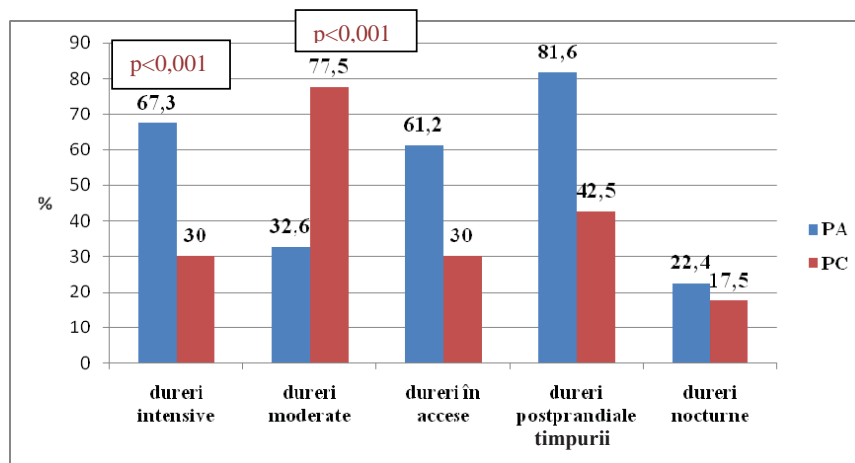


Figura 2. Caracteristica sindromului algic la copiii cu pancreatita acută sau cronică.

pancreatita acută în 90% din cazuri, iar în pancreatita cronică – în 68% ($p < 0,05$) (figura 1).

Studiind acuzele prezentate de copii, s-a constatat că semnele și simptomele clinice sunt foarte variate – de la lipsa aproape totală a simptomelor, până la marea dramă pancreatică. Debutul bolii de obicei este brutal, durerea abdominală este simptomul cel mai frecvent întâlnit la bolnavii cu pancreatită acută sau cronică. Sindroamele clinice frecvent manifestate la copiii cu pancreatită acută: sindrom algic, dispeptic, de intoxicație și astenoneurotic. Sindromul algic la pacienții cu pancreatită acută se caracteriza prin: dureri intensive, în accese, în 2/3 din cazuri și postprandiale timpurii (81,6%), iar la cei cu pancreatită cronică prevalau durerile de intensitate moderată (2/3 din cazuri) și postprandiale timpurii 42,5%. Dureri nocturne s-au manifestat la 22,4% copiii cu pancreatită acută și la 17,5% de copii cu pancreatită cronică.

La pacienții cu pancreatită acută prevalau durerile cu localizarea în regiunile periombilicală (87,7%) și epigastrală (85,7%), la cei cu pancreatită cronică – preponderent sub rebordul drept și sub cel stâng și se evidențiau de 3 ori mai frecvent în comparație cu pacienții cu pancreatita acută ($p < 0,01$) (figura 3).

Semne pozitive care au fost frecvent întâlnite la copiii cu pancreatită acută: Cacea (93%), Kera (80%), Mayo-Robson, Ortner din stânga (59%), Haritonon-Lapinie din stânga s-a apreciat la 2/3 din pacienți. La bolnavii cu pancreatită acută incidența sindroamelor dispeptic și de intoxicație s-a confirmat veridic mai înaltă, în comparație cu pacienții cu pancreatită cronică (figura 2).

Dintre manifestările sindromului dispeptic pentru copiii cu pancreatită acută au fost caracteristice voma și inapetența, care s-au determinat în primele zile ale bolii la 2/3 dintre pacienți. Manifestările sindromului astenoneurotic s-au constatat mai evidențiat: prevalau cefaleea (90%) și oboseala (96%), labilitatea emoțională și slăbiciuni generale la 1/3 din pacienți. Febra s-a depistat cu o frecvență mai redusă (în 25% din cazuri), preponderent prin subfebrilitate.

Dintre complicații s-a determinat cetoacidoza nedibetică la 1/3 dintre pacienți cu pancreatită acută sau în 36,7% din cazuri. La cei cu pancreatită cronică în perioada de acutizare cetoacidoza nedibetică s-a evidențiat în 42,5% din cazuri (figura 1).

La copiii cu pancreatită acută funcția exocrină a glandei pancreatice s-a modificat prin prezența hi-

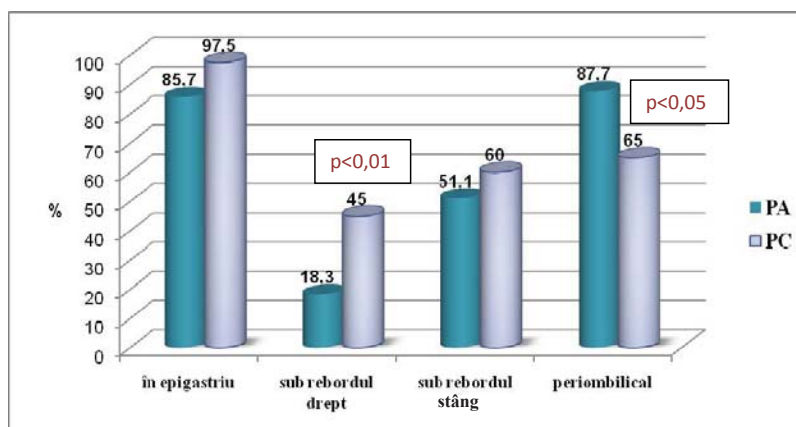


Figura 3. Localizarea durerii la copiii cu pancreatită acută sau cronică.

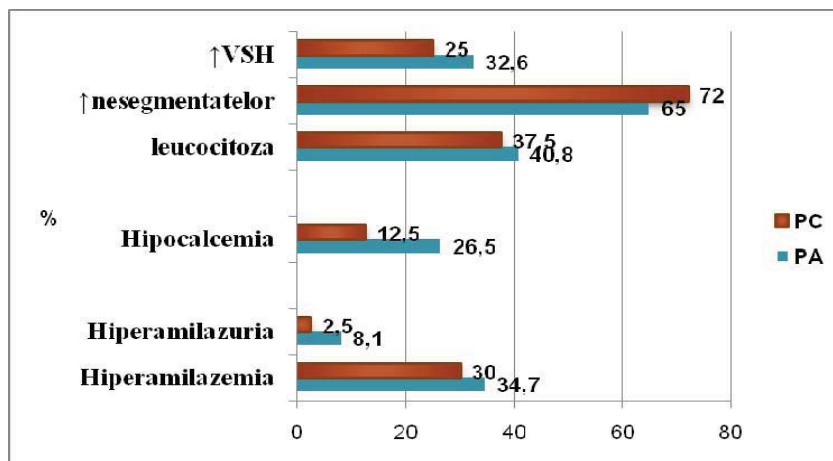


Figura 4. Sindroame de laborator la copiii cu pancreatită acută sau cronică.

peramilazemiei (34,7%). La bolnavii cu pancreatită cronică în perioada acută hiperamilazemia s-a confirmat în 30% din cazuri (figura 4). Este necesar de subliniat că amilazuria s-a asociat cu amilazemia la 2/3 din pacienți, cu valori de 2-3 ori mai crescute și cu revenirea mai lentă la indicii normali.

Determinarea nivelului de lipază serică la 25 de copii în prima și a șaptea zi de boală a demonstrat o creștere a concentrației acesteia, care a rămas majorată până la a șaptea zi la 1/2 dintre pacienți. În funcția endocrină s-au constatat hiperglicemia și hipoinsulinism în prima zi de boală la 1/3 dintre pacienții cu pancreatită acută, la a 7 zi de boală hiperglicemia s-a apreciat la 1/5 dintre ei.

Nivelul calciului sangvin la bolnavii cu pancreatită acută sau cronică în acutizare a fost diminuat la 26,5% din pacienți, cele mai scăzute niveluri de calciu au fost observate în primele 3 zile de la debutul bolii, fapt ce se poate explica prin inițierea injuriei celulare acinare. Normalizarea valorilor de calciu s-a determinat la a 7-a zi (figura 4).

Procesul inflamator din glanda pancreatică s-a

confirmat prin leucocitoză, care a fost depistată mai frecvent la copiii lotului I de studiu (40,8%) și valori crescute a VSH (în 32,6%), în comparație cu bolnavii cu pancreatită cronică (în 25%) (figura 4).

Sindromul de insuficiență exocrină a fost mai evidențiat la bolnavii cu pancreatită cronică, în comparație cu cei cu pancreatită acută. Un nivel al creatorei mai înalt s-a determinat la pacienții cu pancreatită cronică, fapt ce se argumentează prin morbiditatea veridic mai avansată cu gastroduodenită cronică la acești pacienți. S-a observat că la copiii cu pancreatită acută scaunul a fost lichid în 1/3 din cazuri, iar la 1/3 din pacienții cu pancreatită cronică scaun alternant diareic și cu constipații.

Standardul de aur în confirmarea insuficienței exocrine a glandei pancreatice se consideră aprecierea elastazei-1 în sânge sau în masele fecale. Elastaza pancreatică este sintetizată în glanda pancreatică și secretată în duoden sub formă de proelastază, care sub acțiunea tripsinei se transformă în elastază. Fermentul practic nu se distruge prin trecerea în tubul digestiv și fermentoterapia nu acționează asupra re-

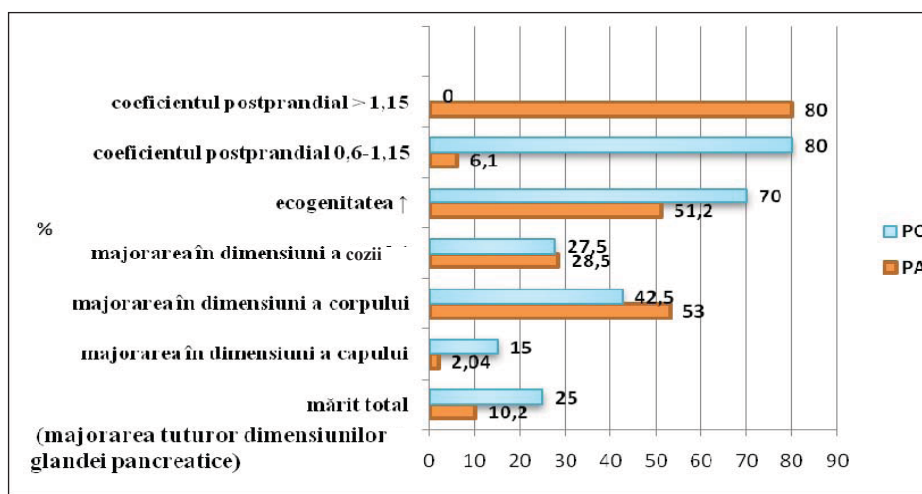


Figura 5. Rezultatele USG a glandei pancreatice la copiii cu pancreatită acută sau cronică.

zultatelor testării. La 10 copii a fost determinat nivelul de elastază-1 în coprogramă (4 copii cu pancreatită acută și 6 copii cu pancreatită cronică). La cei cu pancreatită acută s-a atestat o concentrație normală a fermentului, insuficiență moderată s-a determinat la 2 din 6 pacienți cu pancreatită cronică. Elastaza-1 în coprogramă s-a micșorat preponderent la pacienții cu pancreatită cronică în 1/3 din cazurile investigate.

La USG transabdominală a glandei pancreatice cu dejun s-a determinat majorarea coeficientului postprandial $>1,15$ în 80% din cazuri la copiii cu pancreatită acută și $<1,05$ – în 82% din cazuri la pacienții cu pancreatită cronică. Ecogenitatea sporită s-a evidențiat la 1/3 dintre pacienți cu pancreatită cronică. La cei cu forma cronică s-au majorat dimensiunile corpului glandei pancreatice, la cei cu pancreatită acută s-a constatat edemul glandei pancreatice în regiunea corpului și a cozii (figura 5).

Concluzii

1. La copiii cu pancreatită acută, dintre factorii etiologici cu veridicitate mai frecvent s-au determinat: patologia congenitală a vezicii biliare cu disfuncția ei și factor infecțios; la cei cu pancreatită cronică au prevalat gastroduodenita cronică și boala de reflux gastroesofagian.

2. La bolnavii cu pancreatită acută, incidența sindroamelor dispeptic și de intoxicație s-a confirmat cu o veridicitate mai înaltă, în comparație cu pacienții cu pancreatită cronică.

3. Hiperamilazemia și hipelipazuria s-au constatat la 1/3 dintre pacienții cu pancreatită acută sau cronică. Hipocalcemia s-a confirmat de 2 ori și sindromul cetoacidozei nediatectice de 1,4 ori mai frecvent la pacienții cu pancreatită acută, în comparație cu bolnavii cu pancreatită cronică.

4. Rezultatele USG transabdominale au evidențiat majorarea indicelui postprandial mai mare de 1,15 la 82% din pacienții cu pancreatită acută și mai mic de 1,05 la cei cu pancreatită cronică (80%). La pacienții cu pancreatită cronică preponderent au crescut dimensiunile corpului glandei pancreatice, iar la cei cu pancreatită acută s-a majorat regiunile corpului și a cozii glandei.

Bibliografie

1. Banks P.A., Freeman M.L., *Practice guidelines in acute pancreatitis*, Am. J. Gastroenterol., 2006; 101:2379–2400.
2. Choi B.H., Lim Y.J., Yoon C.H., et al., *Acute pancreatitis associated with biliary disease in children*, J. Gastroenterol. Hepatol., 2003; 18:915–921.
3. Kandula L., Lowe M.E., *Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers*, J. Pediatr., 2008; 152:106–110.
4. Nydegger A., Couper R.T., Oliver MR., *Childhood*

od pancreatitis, J. Gastroenterol. Hepatol., 2006; 21:499–509.

5. Morinville V.D., Barmada M.M., Lowe M.E., *Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible*, Pancreas, 2010; 39:5–8.

6. Sanchez-Ramirez C.A., Larrosa-Haro A., Flores-Martinez S., et al., *Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors*, Acta Paediatr., 2007; 96:534–537.

7. Stringer M.D., Davison S.M., McClean P., et al., *Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood*, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2005; 40:363–367.

8. Werlin S.L., Kugathasan S., Frautschy B.C., *Pancreatitis in children*, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2003; 37:591–595.

9. Лазебник Л.Б., *Стандарты, диагностика и лекарственная терапия хронического панкреатита*, Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 3: 137.

10. Губергриц Н.Б., *Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы*, Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2008; 7: 94–100.

11. Белоусов Ю.В., *Заболевания поджелудочной железы у детей: панкреатит или панкреатопатия*, Здоровье Украины, 2004; 26: 28–32.

12. Сереброва С.Ю., *Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению*, Русский Медицинский Журнал. Болезни органов пищеварения. 2008; 10: 1: 30.

Rezumat

Studiul realizat a inclus 89 de copii cu pancreatită acută și pancreatită cronică, în vârstă de 3-18 ani. La copiii cu pancreatită acută s-au determinat cu veridicitate următorii factori etiologici: patologia congenitală a vezicii biliare, cu disfuncția ei și infecții. La cei cu pancreatită cronică au prevalat gastroduodenita cronică și boala de reflux gastroesofagian. La ultrasonografia transabdominală a glandei pancreatice s-a determinat edem interstițial și ecogenitatea scăzută a țesutului pancreatic la bolnavii cu pancreatită acută, cu coeficientul postprandial $>1,16$, dar la pacienții cu pancreatită cronică în acutizare s-a evidențiat ecogenitate crescută a țesutului pancreatic și coeficientul postprandial între valorile 0,6 și 1,15.

Summary

The study included 89 children with acute and chronic pancreatitis, the age of 3-18 years. At the children with acute pancreatitis was determined the most common etiological factors: congenital pathology of with gallbladder disfunction and factor them infectious. At the patients with chronic pancreatitis prevailed chronic gastro and gastro-esophageal reflux disease. At the transabdominal ultrasound changes of the pancreas was determined interstitial edema and decreased echogenicity of the pancreatic tissue in patients with acute pancreatitis with postprandial coefficient >1.16 , but at the patients

with chronic pancreatitis flare was determined increased echogenicity and the rate of postprandial pancreatic tissue has been shown values between 0.6 to 1.15.

Резюме

В обследовании включено 89 детей в возрасте от 3 до 18 лет с острым или хроническим панкреатитом. У детей с острым панкреатитом часто наблюдались следующие этиологические факторы: врожденная патология желчного пузыря и его дисфункция, а также инфекционный фактор. У пациентов с хроническим панкреатитом преобладали хронический гастродуоденит и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь.

При проведении УЗИ поджелудочной железы у детей с острым панкреатитом были определены интерстициальный отек и снижение эхогенности ткани поджелудочной железы, постпрандиальный коэффициент $> 1,16$, а у детей с хроническим панкреатитом определялись повышенная эхогенность, а постпрандиальный индекс составил значения от $\leq 1,06$.

CARDIOMYOPATHIE DILATEE CHEZ L'ENFANT (Revu)

Adela Stamati, dr. în med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemitanu”

Introduction

Les cardiomyopathies primaires sont un groupe hétérogène des maladies cardiaques, ce qui attend tous les âges. Bien que connue depuis des siècles, il n'existe actuellement aucun consensus sur la gestion des patients ont terminé, restant un problème majeur de santé publique avec une morbidité et une mortalité importantes. La cardiomyopathie dilatée (CMD) est beaucoup moins étudiée chez les enfants, mais les études déjà finies ont attiré des caractéristiques particulières pour les formes pédiatriques de la maladie. La diversité des étiologies, de tableaux clinique et variantes évolutives impose un diagnostic parfois tardif de la CMD chez les enfants. Traitement symptomatique reste comme une stratégie commune. Il faut savoir que les enfants avec diverses formes de CMD ont besoins, en fin, plus fréquemment d'une transplantation cardiaque en comparaison avec autres types des cardiopathies pédiatriques.

Definition et classification

Historiquement, Bridgen a été le premier auteur qui a décrit, dans les années '50, les affections cardiaques d'origine non ischémique et a utilisé le terme de «cardiomyopathie». Celles-ci ont été définies par la Société Européenne de Cardiologie comme «une atteinte isolée du myocarde, ce qui exclut les atteintes primitives coronariennes, valvulaires, péricardiques,

métaboliques, ainsi que les cardiopathies congénitales» [6]. Selon les expertes européennes, la classification des cardiomyopathies est basée sur les principes morphologiques et fonctionnelles, en divisant tous les dernières dans les formes *familiales* et non *familiales*. Donc, la cardiomyopathie dilatée (CMD) peut être *familiale* ou génétique avec de défauts génétiques connues et *non-familiale* ou idiopathique [9]. Les experts américains (American Heart Association) ont proposé de diviser tous les formes des cardiomyopathies dans des formes *primaires* et *secondaires*. À son tour, les formes primitives ont été divisés sur le principe étiologique potentiel: 1) *génétique*, 2) *mixte* et 3) *l'acquises*. Selon cette classification, la CMD est une *cardiomyopathie primaire d'origine mixte* (formes génétiques et non génétiques) [17].

Epidemiologie

L'estimation de la prévalence et de l'incidence des CMD primitives varie beaucoup selon les études. Cela s'explique en partie par l'imprécision des critères diagnostiques. Globalement, et selon les critères diagnostiques retenus, l'incidence des CMD primitives varie entre 5 et 8 cas par an et pour 100 000 habitants et une prévalence de 36-58 cas pour 100 000 habitants [2, 19, 25]. Les études chez l'enfant sont limitées. Les données d'une étude australienne, l'incidence de CMD chez les enfants âge < 10 ans sont 1,24/100 000 enfants [Nugent A., 2003]. En même temps, par les données d'une étude large de l'Etas-Unites (PCMR, étude large multicentrique observationnelle, initiée par l'Institute Nationale du Cœur, Poumon et Sang (NHLBI), qui a fondé le Registre cardiomyopathie pédiatrique), l'incidence de CMD chez les enfants est de 0,57/100 000. Dans tous les âges pédiatriques, plus significative chez les nourrissons – 8,34/100 000 avec une prévalence chez le garçon et la race négroïde [Lipshultz S., 2000]. Cette revue de la littérature sera appeler à plusieurs reprises publié les résultats de cette étude importante.

Etiologie

La CMD a longtemps été considéré comme une maladie idiopathique. Actuellement rapporté un large éventail de facteurs étiologiques dans le déclenchement de la maladie, mais aucun facteur étiologique spécifique n'a été identifié, à l'exception du déficit en carnitine systémique et CMD induite par anthracycline (cardiotoxicité) (tableaux 1) [27, 33].

Trois groupes de facteurs sont impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie: la myocardite virale aiguë pris en charge, des mécanismes auto-immuns et la prédisposition génétique. Il est considéré comme génétiquement conditionnés dans 30% des cas. Toutefois, dans environ 50% des patients reste peu claire étiologie (formes idiopathiques), 20-25% des patients

Tableaux 1

<i>Les catégories des facteurs étiologiques</i>	<i>Les facteurs étiologiques</i>
Vireuses (postmyocarditique)	Coxsackievirus B, virus de l'immunodéficience humaine, <u>echovirus</u> , variole, rubéole, oreillon, virus <u>Ebstein-Barr</u> , rougeole <u>cytomégalovirus</u> , polio, adénovirus, parvovirus
Infections bactériennes	<u>Diphthérie</u> , Mycoplasme, <u>tuberculoses</u> , maladie Lyme, septicémie
Rickettsie	Psittacoses, Rocky fièvre pourprée des montagnes
Parasites	<u>Toxoplasme</u> , Toxocarose, Cysticercose
	Histoplasmosse, coccidioïdomycoses, Actinomycose
Maladies neuromusculaires	maladie de Steinert, myopathie de Duchenne ou Becker, Friedrich ataxie, le syndrome <u>Kearns-Sayre</u> , autres dystrophies musculaires
Facteurs nutritionnels	Kwashiorkor, la pellagre, carence de thiamine, de sélénium
Maladies auto-immunes	Fièvre rhumatismale, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, la dermatomyosite, maladie de Kawasaki
Maladies hématologiques	Thalassémie, la drépanocytose, l'anémie ferriprive
Maladies des artères coronaires	anomalies de l'artère coronaire gauche de l'artère pulmonaire, infarctus du myocarde
Drogues	Anthracycline, cyclophosphamide, chloroquine, la surcharge en fer
Maladies endocriniennes	hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, de phéochromocytome, hypoglycémie
Maladies métaboliques	maladies lysosomales (glycogénoses, mucopolysaccharidoses) déficits enzymatiques mitochondriaux concernant la bêta-oxydation des acides gras, carence de carnitine, dysthyroïdie, maladie de Cushing, phéochromocytome, hypocalcémie
Syndromes malformatifs	Syndrome Cri-de chat (5p-)
Idiopathiques	Formes familiales

atteints de CMD a été détecté le virus Coxsackie B. Près de 2/3 des cas pédiatriques sont idiopathiques [16, 27, 29].

En faveur d'une myocardite virale des études épidémiologiques, sérologiques et des études moléculaires sont des vrais confirmations, ont détecté des signes d'infection à entérovirus (en particulier Coxsackievirus B dans 20-25% des malades), et des autres divers virus dans l'étiologie du CMD. Malheureusement, l'obtention de tissu myocardique est invasive, diagnostic très risqué et donc la moins utilisée chez les enfants. Tandis que le mécanisme exact de la lésion myocardique (destruction rapide ou un ralentissement à long terme de la fonction des cardiomyocytes) reste également peu clair [8, 15, 31, 33].

Concernant l'auto-immunité il y a des études chez l'animal qui ont montré que le CMD est une maladie auto-immune chez des souches génétiquement prédisposés de souris. Environ 30-40% des patients

adultes atteints de CMD ont auto anticorps spécifiques d'organes et les maladies spécifiques, les chiffres manques pour enfant. L'absence de ces anticorps chez les patients restants peut être liée à la phase de progression de la maladie. La notion selon laquelle une insulte telles que la myocardite virale déclenche un processus auto-immun avec super antigène déclenchés par des réponses immunitaires, ce qui entraîne massif activation des lymphocytes T. et les dommages du myocarde, a été postulée par des données expérimentales [10, 11, 14, 21].

Les causes génétiques sont responsables des formes familiales dans les 25-50% parmi des différents auteurs. Les patients atteints de DCM familiale ont une fréquence accrue de l'antigène des leucocytes humains (HLA)-DR4. La fréquence de l'allèle HLA-DQA1 0501 allèles a été signalé à être significativement plus élevé chez les patients atteints idiopathique de CMD.

Tableaux 2

<i>Schémas cliniques</i>	<i>Loci génétiques identifié</i>	<i>Gènes identifié</i>
Autosomique dominante (AD)	10q21-10q23, 9q13-q22, 1q32, 15q14, 2q31, 1q11-21	Actine, désamine, lamine A/C
AD avec troubles de conduction	1p1-1q1, 3p22-3p25	...
X-liée (XL)	Xp21	Dystrophie
XL cardio-squelettique (syndrome de Barth)	Xq28 (gène G4.5)	Atrazine

À l'heure actuelle connus quelques *loci génétiques* qui sont pressantes dans les tableaux 2 [2, 5, 12, 20, 29].

Myocardiopathies mitochondriales de l'enfant.

Les myocardiopathies mitochondriales ne comprennent que les seules myocardiopathies dues à un déficit de l'activité de la chaîne respiratoire. Sont exclus non seulement les myocardiopathies métaboliques n'intéressant pas le compartiment mitochondrial (maladies lysosomales telles que glyco-génoses et mucopolysaccharidoses) mais aussi les déficits enzymatiques mitochondriaux concernant la bêta-oxydation des acides gras. Les myocardiopathies sont loin d'être exceptionnelles chez l'enfant: elles représentent de 7 à 8% des pathologies cardiaques pédiatriques. Les myocardiopathies métaboliques représenteraient 20% de cet ensemble. Une incidence élevée (plus de 50%) de déficit d'activité d'un ou de plusieurs complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire a été trouvée dans ces myocardiopathies, qu'il s'agisse de forme dilatée ou hypertrophique. Leur pronostic, sévère, est dominé par le risque d'incompétence myocardique progressive et de mort subite par trouble du rythme. L'identification des gènes nucléaires interférant avec le génome mitochondrial permettra d'établir et de tester des stratégies thérapeutiques à partir de modèles animaux ou cellulaires de myopathies mitochondriales [1, 3, 12, 18, 23, 26, 33].

Les anthracyclines, qui sont largement utilisés dans le traitement des tumeurs malignes de l'enfance, compte pour autant que 30% des cas de CMD aux États-Unis et dans une moindre proportion dans les autres pays. En plus de CMD, les autres manifestations de la cardiotoxicité des anthracyclines sont cardiomyopathie restrictive (symptomatiques et asymptomatiques), hypertrophie ventriculaire gauche asymptomatique, et des changements plus subtils de la fonction cardiaque [1, 17, 30].

Anatomie et physiologie

Elles se définissent par une dilatation ventriculaire gauche (VG) ou droite (ou des deux) qui s'accompagne d'une détérioration, parfois majeure, de la fonction ventriculaire systolique. Les facteurs étiologiques sont les stimuli initiaux dans la poursuite du développement des processus physiopathologiques. Évolutive, avec pour conséquence l'augmentation du stress pariétal et l'activation neuroendocrine, avec un changement remodelage myocardique inadapté et des changements dans la structure complexe de cellules, diminue le nombre de myocytes viables, fonctionnels, principalement par apoptose. Dans l'ensemble, les principaux points de processus physiopathologiques dans CMD sont hypertrophie des myocytes (compensation du stress pariétal), réduit la contractilité

ventriculaire gauche, réduction du débit cardiaque, augmentation de la pression VG diastolique, ce qui provoque une dysfonction systolique et par la suite dans les phases finales, diastolique sanguin. Physiopathologiquement, les mécanismes adaptatifs sont ceux de l'insuffisance cardiaque congestive (dyspnée, orthopnée, associées parfois à des signes d'insuffisance cardiaque droite en même temps) [7, 10].

Sur l'examen macroscopique pour déterminer les cavités ventriculaires (principalement dilatation du VG), une épaisseur pariétale augmentation marquée. Les valves cardiaques sont inchangées, mais il met en évidence une dilatation anneau valvulaire (côté creux d'expansion). Microscopique – l'hypertrophie myocytaire et la fibrose interstitielle dans le ventricule touché. La CMD est caractérisé par une perte des myofibrilles intracellulaires, une mort des myocytes et le développement d'une fibrose interstitielle entourant et isolant les myocytes [14, 15].

Diagnostic

Il n'y a pas de marqueur diagnostique immunologique, histo-chimique, morphologique, microbiologique ou ultrasons spécialement pour CMD. But du diagnostic est la conduite des enquêtes qui excluent cardiomyopathie spécifique avec dilatation ventriculaire ou secondaire.

Dans la pratique pédiatrique le diagnostic est établi par la méthode de mise en conformité «étape par étape» («step by step») [27, 28], qui comprend la réalisation complète l'examen clinique et les résultats de laboratoire, en excluant les autres causes de la dilatation du ventricule gauche. La première étape est exclue pour des raisons autres cardiomyopathie – électrolytes sériques, le phosphore, le calcium, les paramètres de la fonction rénale, les hormones (thyroïde, phéochromocytome), processus auto-immun. Neuropeptides (BNP, NT-proBNP) sont libérés de biomarqueurs de l'infarctus pariétal en réponse au stress chez les patients atteints de CMD et l'insuffisance cardiaque a un rôle de diagnostic. Autres marqueurs sériques en corrélation avec la sévérité des symptômes seulement - l'IL-6, la noradrénaline, etc. [22]. Deuxième étape: l'imagerie cardio-pulmonaire (par résonance magnétique), des techniques de biopsie du myocarde en utilisant l'hybridation in situ (PCR) pour confirmer la persistance virale. Le diagnostic différentiel se fait avec les maladies suivantes: l'origine anormale de gauches artères coronaires, valve aortique, la carence en carnitine, la coarctation de l'aorte, infarctus du myocarde, myocardite virale aiguë ou non virale.

Le tableau clinique classique est celui d'une insuffisance cardiaque globale avec des symptômes annonciateurs parfois longtemps méconnus, ou négligés, comme une dyspnée à la prise des biberons, une

fatigabilité et des troubles digestifs (vomissements). Le tableau d'insuffisance cardiaque peut revêtir un caractère dramatique chez le nourrisson: détresse cardio-respiratoire avec polypnée, battement des ailes du nez, tirage sus-sternal, tachycardie, galop, assourdissement des bruits cardiaques et hépatomégalie en règle générale volumineuse. Un souffle systolique est entendu dans 50% des cas environ. Il est généralement apex-axillaire et évocateur d'une insuffisance mitrale fonctionnelle. Les troubles du rythme ventriculaire semblent donc être plutôt un signe de détérioration cardiaque qu'un facteur de risque indépendant de mort subite [21].

L'électrocardiogramme (ECG) montre des troubles de la dépolarisation ventriculaire avec sous-décalage de ST, aplatissement ou inversion de l'onde T en D₁ et aVL et en précordiales gauches, réalisant, dans 50% des cas, un aspect d'hypertrophie ventriculaire gauche [32]. L'hypertrophie est parfois biventriculaire ou exclusivement droite et s'accompagne souvent d'une hypertrophie auriculaire gauche, droite ou biauriculaire. L'évolution est souvent émaillée d'arythmies, supra-ventriculaires et ventriculaires, en particulier chez le grand enfant. Les troubles de la conduction chez les enfants sont rares. L'holter-ECG des 24 heures est utile pour détecter les arythmies symptomatiques ou asymptomatiques. Cependant la présence de fréquentes extrasystoles ventriculaires (ESV) et même de TV non-soutenue n'apparaît pas comme un facteur de risque indépendant de mort subite [21, 32].

La radiographie pulmonaire met en évidence une cardiomégalie constante souvent très importante, globale ou prédominant au VG avec silhouette globuleuse (indice cardio-thoracique supérieur à 0,60, voire à 0,65). La stase veineuse pulmonaire est fréquemment présente (dans 40 à 65 % des cas) [28].

L'échocardiographie. Le but de l'échocardiographie est d'exclure d'autres maladies cardiaques, à la fois congénitales et acquises. Cardiomyopathie secondaire à une sténose aortique sévère, coarctation de l'aorte ou congénitale dysplasie de la valve mitrale, et anomalies de l'artère coronaire gauche décollant de l'artère pulmonaire (ALCAPA) sont les principaux diagnostics différentiels. À certains moments, l'identification secondaire à une cardiomyopathie congénitale régurgitation mitrale (dysplasique de la valvule mitrale sans sténose) est difficile, mais l'anatomie anormale des feuillets de la valve mitrale devrait vous aider. Les muscles écho-denses papillaires et la dilatation proximale artère coronaire droite et continue de flux rétrograde de sang dans l'origine de l'artère pulmonaire tous les paiements directs l'attention du cardiologue pour ALCAPA, une con-

dition potentiellement traitable qui imite CMD [27, 29].

Le CMD se caractérise par une augmentation des dimensions du VG qui est nettement supérieures aux normes. Le ventricule droit peut être atteint. Les formes hypokinétiques du CMD sont les plus fréquentes et se traduisent par une altération des paramètres de la fonction systolique, en particulier par un abaissement de la fraction de raccourcissement. Des études Doppler montrent des degrés divers d'une régurgitation mitrale secondaire à une dilatation du VG et possibles de dysfonction du muscle papillaire. La régurgitation mitrale est plus importante dans les études de suivi après le début du traitement lorsque le débit cardiaque s'est amélioré. Paramètres d'éjection VG montrent une baisse de la vitesse de pointe et accélération maximale, la prolongation de la période de pré-éjection, et une diminution dans le temps d'éjection. Ces mesures de débit sont tributaires de conditions de chargement. La dilatation de l'anneau de la valve mitrale et la forme altérée de la cavité du VG, ce qui conduit à modifier dans le sens des muscles papillaires, sont utilisées pour expliquer la régurgitation mitrale secondaire vu dans une grande proportion des enfants atteints de CMD. Paramètres de dysfonction diastolique ne sont pas fiables en présence d'une dysfonction systolique établie et la régurgitation mitrale, mais ils peuvent être utiles dans les premiers stades de la maladie.

Imagerie par radionucléides (IRM). Première étape de test et de multiples acquisitions synchronisées (MUGA) scanne aider à mesurer les volumes gauche et droit. Ils sont également utiles dans la documentation dyskinétiques segments dans les parois ventriculaires. Bien que théoriquement supérieure à des mesures échocardiographiques, leur application pratique est limitée en raison d'un manque de standardisation et à cause de nonreproductibilité, surtout chez les enfants. Des études avec *Thallium* peut identifier les domaines de la perfusion myocardique a diminué, bien que cela est rarement nécessaire. Examinassions avec le *Gallium* (Ga 67) scintigraphie et l'*Indium* (In-111) ont été proposées pour aider à identifier une inflammation continue non invasive [7, 30].

Procédures invasives. Le cathétérisme cardiaque et l'angiographie chez les enfants avec CMD sont à un risque particulier de complications au cours des études de cathéter et l'angiographie cardiaques. Des procédures devraient être exécutés par des cardiologues pédiatriques et seulement lorsque c'est absolument essentiel. À l'heure actuelle, la préparation à la transplantation cardiaque et la nécessité de biopsie du myocarde sont les principales indications pour effectuer la procédure, donc ce n'est pas des procédures

obligatoires dans tous les cas des CMD suspectées [7].

Biopsie du myocarde (BEM). À l'heure actuelle, la préparation à la transplantation cardiaque et post-transplantation suivie de surveillance pour le rejet est les principales indications pour la biopsie. Si les installations sont disponibles, les études moléculaires ou métaboliques peuvent être des indications supplémentaires à des fins universitaires et de recherche. Rarement, soupçonné maladies métaboliques (carence de carnitine isolé, des formes rares des myocardiopathies métaboliques) ou une myocardite persistante pourrait exiger une biopsie pour confirmer la suspicion. Les spécimens o devraient être soumis à la fois la lumière et la microscopie électronique. PCR et les études métaboliques doivent être effectuées lorsque cela est indiqué. La PCR a été utilisée pour aider à la détection des antigènes viraux dans les tissus du myocarde chez les patients atteints de CMD. Des études ont révélé une association entre les antigènes viraux et de CMD. Toutefois, une partie des études ont donné des résultats négatifs. Les résultats sont influencés par des facteurs tels que la contamination par la souche de référence utilisée dans le laboratoire et le choix des contrôles. Il n'est également pas clair si ces cas positifs parmi CMD effectivement représenté myocardite aiguë plutôt que CMD [8].

Traitement

Indépendamment de l'étiologie, les patients ont des options de traitement d'insuffisance cardiaque: le traitement médical a évolué vers la combinaison IECA et bêtabloquante thérapie dans l'ère actuelle. Autres traitements: thérapie de resynchronisation, cardiode-fibrilateur implantable et, en fin, transplantation cardiaque. CMD dans l'enfance présente un risque élevé de décès ou de la nécessité d'une transplantation. Les données rétrospectives, cependant, suggèrent que un avantage de survie transitoire associée à l'utilisation combinée d'IECA et bêtabloquante sur IECA seul et aucune amélioration évidente ou soutenue dans la transplantation de la survie sans accompagnant le changement de la digoxine basée sur un traitement médical [13, 24, 27].

Evolution et pronostic

Le pronostic est variable. Dépend de l'étiologie, les complications et l'observance du traitement. Causes de décès sont l'insuffisance cardiaque, les arythmies ventriculaires et complications post transplant. Le pronostic est favorable dans la détection de l'étiologie et le diagnostic précoce de la CMD. La survie à 5 ans sans transplantation est de 30-36%, post transplant – 77% à 1 an, plus de 65% – de 5 ans. Le taux d'incidence de 5 ans de la mort subite chez les enfants atteints du CMD est de 3%. Une règle de

stratification du risque (86% de sensibilité) comprenait l'âge au moment du diagnostic de moins de 14,3 ans, une dilatation et la paroi postérieure du VG. Les patients qui répondent constamment aux à ces critères devraient être pris en considération pour un défibrillateur implantable de placement. La survie des enfants a augmenté au cours des 10 dernières années grâce à de nouvelles méthodes de diagnostic et de traitement. En l'absence de transplantation cardiaque est en corrélation avec la survie et l'évolution de fonction de VG et classe NYHA [4, 7, 13, 24, 29, 30].

Conclusions

Les enfants atteints de cardiomyopathie représentent le résultat le plus lamentable de tout groupe de maladies suivies par des cardiologues pédiatriques, avec un maximum de 40% des nourrissons et des enfants atteints de CMD symptomatique défaut prise en charge médicale ou chirurgicale dans la première année suivant le diagnostic. Pour 57% des enfants atteints de cardiomyopathie, aucune étiologie n'est connue. Bien que la CMD pédiatrique soit commun, il existe des variations considérables dans ses causes. Par conséquent, pour toute étiologie spécifique, pas de centre de cardiologie pédiatrique voit un nombre suffisant de patients pour faire des avancées majeures dans la compréhension de ce groupe de maladies.

Les études cliniques randomisées sont indispensables pour le développement d'une base de données probante pour le traitement de pratiquement toutes les conditions médicales. Opportunités pour ces dans CMD pédiatrique existent dans de nombreux domaines, y compris la détermination de l'utilité des biomarqueurs dans le diagnostic et la gestion, les stratégies de prévention pour les enfants à risque de cardiomyopathies, des études pharmacogénomiques et des études de traitement de la toxicomanie ou le périphérique. En raison de la rareté des cardiomyopathies pédiatriques, de nombreux obstacles existent pour la mise en œuvre des essais cliniques dans cette entité. Les obstacles comprennent des objectifs de scolarisation réalistes, les déterminations de point de terminaison, et le financement de ces types d'étude très coûteux. A se moment la on discute chacun de ces sujets et donne quelques exemples et quelques options pour effectuer un diagnostic et traitement cliniques optimale chez les enfants atteints de cet type de cardiomyopathie.

Bibliographie

1. ACC/ESC. Document de consensus clinic al experților Colegiului American de Cardiologie/Societății Europene de Cardiologie asupra cardiomiopatiei hipertrofice. *Raport al Comitetului Colegiului American de Cardiologie de Documente de Consens Clinic al Experților și al Comi-*

telului Societății Europene de Cardiologie pentru Ghiduri Practice. Eur. Heart J., 2003; 24:1965-1991.

2. Baig M.K., Goldman J.H., Caforio A.L.P. et al., *Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease*. J. Am. Coll. Cardiol., 1998; 31:195-201.

3. Baragou S., Pio M., Bernardo S.D. et al., *Une cause de cardiomyopathie dilatée chez l'enfant: le déficit primaire en carnitine*. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Press, available online 27 December 2011.

4. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al., *Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure*. N. Engl. J. Med., 2005; 352:225-237.

5. Bienengraeber M., Olson T.M., Selivanov V.A. et al., *ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupts catalytic KATP channel gating*. Nat. Genet., 2004; 36:382-387.

6. Brigden W., *Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies*. Lancet, 1957; 273:1243-1249.

7. Conway J., Dipchand A., *Transplantation and pediatric cardiomyopathies: Indications for listing and risk factors for death while waiting*. Progress in Pediatric Cardiology, 2011; 32: 51-54.

8. Cooper L.T., *Myocarditis*. N. Engl. J. Med., 2009; 360:1526-1538.

9. Elliot P., Andersson B., Arbustini E., et al., *Classification of the cardiomyopathy: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases*. Eur. Heart. J., 2008; 28: 270-276.

10. Hughes S.E., McKenna W.J. *New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy*. Heart, 2005; 91:257-264.

11. Irie-Sasaki J., Sasaki T., Matsumoto W. et al., *CD45 is a JAK phosphatase and negatively regulates cytokine receptor signaling*, Nature, 2001; 409: 349- 354.

12. Kamisago M., Sharma S.D., DePalma S.R. et al., *Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy*. N. Engl. J. Med., 2000; 343:1688-1696.

13. Kantor P., Abraham J., Dipchand A. et al., *The Impact of Changing Medical Therapy on Transplantation-Free Survival in Pediatric Dilated Cardiomyopathy*, J. Am. Coll. Cardiol., 2010; 55:1377-1384.

14. Khan R., Sheppard R., *Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- β 1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia*, Immunology, 2006; 118:10-24.

15. Kuhl U., Noutsias M., Schultheiss H.P., *Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy*. Eur. Heart. J., 1995; 16:100-106.

16. Lakdawala N., Dellefave L., Redwood C. et al., *Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by an Alpha-Tropomyosin Mutation*, J. Am. Coll. Cardiol., 2010; 55:320-329.

17. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al., *Contemporary definition and classification of the cardiomyopathy: an American Heart Association Scientific statement*

from the council on clinical cardiology, Heart transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and transplantational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. Circulation., 2006; 113:1807-1816.

18. McNair W.P., Ku L., Taylor M.R.G. et al., *SCN5A Mutation Associated With Dilated Cardiomyopathy, Conduction Disorder, and Arrhythmia*, Circulation, 2004; 110:2163-2167.

19. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J. et al., *Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies*, Eur. Heart. J., 1999; 20:93-102.

20. Mestroni L., Rocco C., Gregori D. et al., *Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity*, J. Amer. Coll. Cardiol, 1999; 34:181-190.

21. Pahl E., Sleeper L., Canter C. et al., *Incidence of and Risk Factors for Sudden Cardiac Death in Children With Dilated Cardiomyopathy. A Report From the Pediatric Cardiomyopathy Registry*, J. Am, Coll, Cardiol., 2012; 59:607-615.

22. Pincott E.S., Burch M., *New biomarkers in heart failure*, Progress in Pediatric Cardiology, 2011; 31: 49-52.

23. Rampersaud E., Siegfried J., Norton N. et al., *Rare variant mutations identified in pediatric patients with dilated cardiomyopathy*, Progress in Pediatric Cardiology, 2011; 31: 39-47.

24. Shaddy R.E., *Randomized clinical trials and the treatment of pediatric cardiomyopathy*, Progress in Pediatric Cardiology, 2011; 31: 7-11.

25. Sinagra G., Di Lenarda A., Brodsky G.L. et al., *New insights into the molecular basis of familial dilated cardiomyopathy*, Ital. Heart. J., 2001; 2:280-286.

26. Taylor M.R.G., Fain P., Sinagra G. et al., *Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations*, J. Am. Coll. Cardiol., 2003; 41:771-780.

27. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D. et al., *Incidence, causes and outcomes of dilated cardiomyopathy in children*, JAMA, 2006; 296:1867-1876.

28. Weintraub R., Alan W., Nugent AW., Davis A. et al., *Presentation, echocardiographic findings and long-term outcomes in children with familial dilated cardiomyopathy*, Progress in Pediatric Cardiology, 2011; 31: 119-122.

29. Wilkinson J., Zebrowski J., Hunter J. et al., *Assessing the global and regional impact of primary cardiomyopathies: The Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors (GBD 2010) Study*, 2011, Progress in Pediatric Cardiology, 2011; 32:55-63.

30. Xiong D., Yajima T., Lim B.K. et al., *Inducible cardiac-restricted expression of enteroviral protease 2A is sufficient to induce dilated cardiomyopathy*. Circulation, 2007; 115: 94 - 102.

31. Yi G., Keeling P.J., Hnatkova K. et al., *Usefulness of Signal-Averaged Electrocardiography in Evaluation of Idiopathic-Dilated Cardiomyopathy in Families*, Am. J. Cardiol., 1997; 79:1203-1207.

32. Yoshikawa T., *Contribution of Acquired Factors to the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy. The Cause of Dilated Cardiomyopathy: Genetic or Acquired? (Acquired-Side)*, Circulation Journal, 75, July 2011(on line).

Rezumat

Cardiomiopatia dilatativă este o cardiomiopatie primară caracterizată prin dilatarea ventriculară și afectarea funcției sistolice. Prevalența ei în populația generală este de 5-8/100 000 pe an, la copii sunt raportate cifre estimative de 0.57 / 100000, cu mortalitate de până la 40% la sugari și copiii simptomatici în primul an de stabilire a diagnosticului, în absența unui tratament medicamentos sau chirurgical. În pofida succeselor medicinei contemporane, la circa 57% din copiii cu CMD etiologia este necunoscută. Prezentările clinice sunt variate, implică diferite grade de dilatare ventriculară și disfuncție sistolică. Ecocardiografia Doppler este metoda de examinare de elecție, cu condiția că aceasta este completă și pediatric corectă. În prezent, cercetările clinice se axează pe identificarea genelor nucleare, care interferează cu genomul mitocondrial, permițând de a dezvolta și a testa strategii optime de tratament al formelor pediatrice de cardiomiopatie dilatativă.

Summary

Dilated cardiomyopathy is a primary cardiomyopathy characterized by ventricular dilation and impaired systolic function. Its prevalence in the general population is 5-8/100 000 per year, in children are reported estimated of 0.57 / 100,000, with up to 40% mortality in infants and symptomatic children in the first year of diagnosis, without medical or surgical treatment. In spite of modern medicine, about 57% of children with DCM etiology is unknown. Clinical presentations are diverse, involving different degrees of ventricular dilatation and systolic dysfunction. Doppler echocardiography is the reference method of examination, provided that it is complete and correct. Currently, clinical research focuses on identifying nuclear genes that interfere with mitochondrial genome, allowing developing and testing optimal treatment strategies of pediatric forms of dilated cardiomyopathy.

Резюме

Дилатационная кардиомиопатия является первичной кардиомиопатией и характеризуется расширением желудочков и нарушением систолической функции. Ее распространенность в общей популяции составляет 5-8/100 000 в год, у детей – 0,57 / 100000, с высокой смертностью, до 40% среди младенцев в первый год установления диагноза без лечения. Несмотря на возможности современной медицины, 57% детей с дилатационной кардиомиопатией этиология неизвестна. Клинические проявления разнообразны, включая различные степени расширения желудочков и систолической дисфункции. Эхокардиография является основным методом исследования, при условии, что она является полной и педиатрически правильной. В настоящее время клинические исследования направлены на выявление генов, митохондриального генома, что позволяет разрабатывать и тестировать оптимальные стратегии лечения детских форм дилатационной кардиомиопатии.

ASPECTE DE DIAGNOSTIC AL REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN PATOLOGIC LA COPIII CU ASTM BRONȘIC

Ianoș Adam, asistent univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) se definește ca retrogradarea conținutului gastric în esofag și chiar faringe, ceea ce determină apariția simptomelor specifice, tipice sau atipice, inclusiv și extradigestive, care pot fi izolate sau asociate [1-5]. Sub aspect de diagnostic, BRGE este prezentată în 2 variante: esofagita de reflux depistată la examenul endoscopic și varianta nonerozivă, în care examenul pH-metric prelungit este definitoriu pentru stabilirea diagnosticului. BRGE nu se limitează doar la manifestări clinice tipice (dominate de regurgitații, vărsături, pirozis și disfagie, ci poate evolua cu manifestări atipice, dintre care manifestările respiratorii și cele otorinolaringologice sunt cele mai frecvente [6, 7, 8]. Manifestările respiratorii ale RGE pot implica atât căile aeriene superioare, cât și pe cele inferioare, fiind frecvent nediate diagnosticate și, în consecință, netratate [8]. Primele relatări despre asocierea RGE cu wheezingul recurent și astmul bronșic au apărut în 1934 [1]. Kennedy și colab. [2] în 1962 au menționat posibilitatea existenței RGE silențios, respectiv în absența simptomelor tipice de regurgitație, pirozis sau vomă la pacienți cu probleme respiratorii. În ultimele 2-3 decenii a fost studiată aprofundat asocierea refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic, cu scopul elucidării relației cauzale dintre cele două afecțiuni și al identificării mecanismelor patogenice. Datele despre prevalența BRGE la pacienții cu astm bronșic variază de la 19,3 până la 65,0% în baza metaanalizei a 18 studii și 19,3-80,0% în sumarul metaanalizei a 20 de studii [8, 9]. Alt subiect abordat de savanți a fost studiul prevalenței astmului bronșic la pacienții cu BRGE: studiile retrospective demonstrează prevalența de 13,2% vs 6,8% în lotul-martor ($p < 0,0001$) [8, 9]. Cu toate că până în prezent au fost publicate peste 300 de lucrări despre asocierea refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic, relația cauză–efect a acestei interacțiuni rămâne controversată.

Pentru diagnosticul cert al BRGE, care uneori decurge silențios la copii, este important de cercetat detaliat istoricul maladiei, pentru stabilirea cauzelor simptomelor de reflux și evaluarea manifestărilor clinice (tipice și atipice), concomitent cu explorarea de diagnostic funcțional.

Actualmente examenul pH metric 24 de ore este considerat un test nonterapeutic și standardul de aur în diagnosticul refluxului gastroesofagian patologic, inclusiv al astmului indus de reflux [6, 7, 9]. Bineînțeles că rezultatele examenului pH-metric trebuie permanent interpretate împreună cu manifestările clinice ale refluxului gastroesofagian, alte teste de laborator incluzând rezultatele examenelor complementare ale tractului digestiv superior (de ex., manometria sau endoscopia) [4, 6, 7, 8]. În sursele științifice nu sunt elucidate pe deplin parametrii examenului PH-metric complementar examenului endoscopic la copiii cu astm bronșic în faza de exacerbare sau control al maladiei. Din acest motiv, ne-am propus drept obiectiv abordarea de diagnostic a refluxului gastroesofagian patologic prin valorificarea examenului endoscopic și a pH-metriei esofagiene prelungite la copiii cu astm bronșic.

Material și metode

Pentru studiul relației dintre refluxul gastroesofagian patologic și astmul bronșic au fost intervievați, conform unui chestionar specific, 120 de copii cu maladii bronhoobstructive recidivante, spitalizați în secția de alergologie a IMSP ICȘDOSMC. Limita de vârstă a copiilor era 2-16 ani (vârsta medie – 7,8 ani fără diferențe semnificative în subgrupuri), dintre care 75,0% cu astm bronșic și 25,0% cu bronșită obstructivă asociate BRGE. Diagnosticul de astm bronșic a fost stabilit în baza criteriilor internaționale „GINA-2009”, iar BRGE a fost stabilit în conformitate cu criteriile „ESPGHAN” (2009). BRGE a fost diagnosticată la 70 de copii (58,3%) cu astm bronșic care prezentau și simptomatologie digestivă asociată. La 39 de copii cu astm bronșic diagnosticul de BRGE a fost stabilit prin examen endoscopic asociat și pH-metrie esofagiană prelungită (24 ore).

Diagnosticul de bază a avut următorul raport: astm bronșic sever persistent – 10,3%, astm bronșic moderat persistent – 66,7%, astm bronșic ușor persistent – 23,1%, respectiv 25,6% copii cu vârsta

de 0-5 ani, 46,2% copii de 5-12 ani și 28,2% – de 12-17 ani, raportul de gender fiind proporțional (b:f 51,3%:48,7%). În funcție de stadiul de control al astmului bronșic, examenul pH-metric a fost efectuat la 58,9% copii în perioada de exacerbare a maladiei și la 33,3% în perioada astmului controlat. Toți copiii au trecut examenul endoscopic al tractului digestiv superior cu endoscop model „Olympus GIF XQ20”. Examenul pH-metric prelungit timp de 24 ore a fost efectuat cu pH-metrul portabil „Гастроскан-24” în condiții de mobilitate deplină a pacientului și activitate zilnică obișnuită. Informația referitor la starea de veghe, poziția, alimentația, acuzele și alte activități ale pacientului au fost înregistrate de părinți sau personalul medical în fișa de supraveghere a copilului. Înregistrările au fost analizate utilizând software-ul dedicat („Исток-Система”). Au fost analizați următorii parametri aprobați după De Meester: durata totală a pH<4,0 (%), durata pH<4,0 în poziție verticală (%), durata pH<4,0 în poziție orizontală (%), numărul total de refluxuri <47 (n). Dacă timpul de expunere a mucoasei esofagiene la mediul acid (pH<4,0) depășea 4,5% din timpul general de monitorizare a pH-ului se concluziona despre prezența refluxului gastroesofagian cu conținut acid [1, 2]. Pentru diagnosticul RGE alcalin timpul de expunere la un pH > 7,5 era mai mare de 1% sau mai mult de 27 de episoade de reflux timp 24 ore [1, 2].

Rezultate și discuții

În urma efectuării unui studiu complex cu valorificarea examenului endoscopic și a pH-metriei esofagiene 24 de ore, lotul de copii cu BRGE a fost repartizat în 2 subploturi, respectiv varianta endoscopic-pozitivă – 24 copii (61,5%) și nonerozivă – 15 copii (38,5%) (figura 1).

Analiza rezultatelor investigațiilor atestă o sensibilitate a examenului pH-metric de 95,0% în diagnosticul BRGE și, respectiv, examenul endoscopic, care își menține poziția de lider în diagnosticul esofagitei de reflux (100%), dar cu o pondere de 50,0%

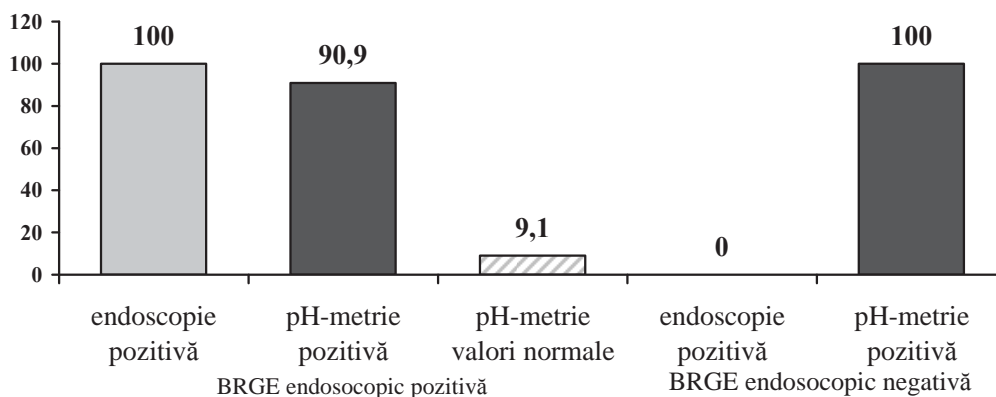


Figura1. Ponderea examenului endoscopic și a pH-metriei în diagnosticul BRGE.

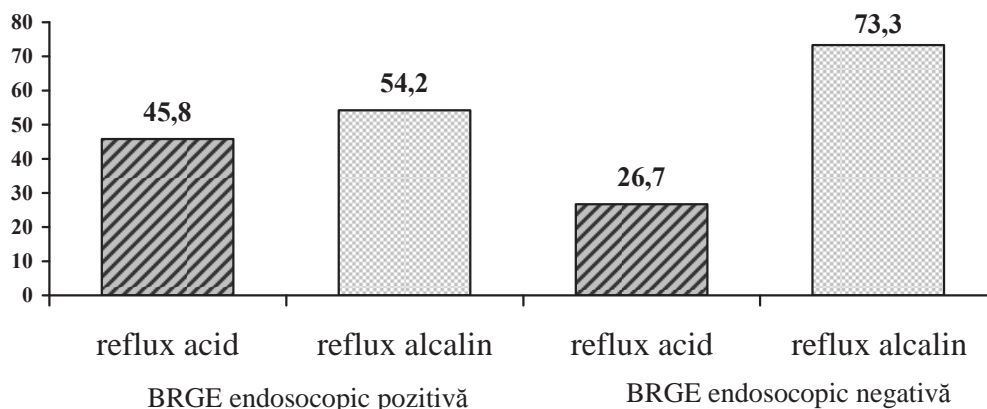


Figura 2. Raportul refluxului acid și celui alcalin în subloturile de copii.

în diagnosticul de ansamblu al BRGE. Se constată indici normali ai examenului pH-metric în 9,1% cazuri la prezența esofagitei de reflux, ceea ce poate fi explicat prin particularitățile anatomo-fiziologice la acest grup de copii, la care leziunile esofagiene apar la un număr relativ mic de refluări gastroesofagiene. Aplicarea examenului pH-metric în lotul de studiu a permis ca RGEP să fie subclasat în reflux cu conținut acid și reflux cu conținut preponderent alcalin patologic (figura 2).

În baza rezultatelor obținute, se observă incidență de 1,7 ori mai înaltă a refluxului acid la copiii cu esofagită erozivă în comparație cu cei cu varianta nonerozivă. Totodată, la pacienții cu tablou endoscopic normal se atestă prezența refluxului alcalin de 1,4 ori mai frecvent comparativ cu BRGE erozivă ($p > 0,05$). Aceasta ne vorbește despre rolul relativ „protector” al conținutului alcalin asupra mucoasei esofagiene, cu inducerea variantei nonerozive a BRGE și necesitatea de explorare pH-metrică a esofagului pentru diagnosticul refluxului gastroesofagian patologic.

Evaluarea timpului de expoziție a mucoasei esofagiene la conținutul alcalin ($pH > 8$) și acid patologic ($pH < 4$), în funcție de perioada de manifestare a astmului bronșic atestă creșterea semnificativă statis-

tic a timpului de expoziție a mucoasei esofagiene la conținutul acid sau alcalin în perioada de exacerbare a astmului bronșic, atingând în medie cifrele de 171 minute la expunere acidă și 82 minute sumar la expunere alcalină pe parcursul a 24 de ore, în comparație cu 74 și, respectiv, 49 minute la pacienții cu astm controlat.

Procesarea indicatorilor de frecvență ale pH-metriei efectuate la pacienții în perioada de exacerbare a astmului bronșic, în comparație cu perioada de remisie, arată o creștere semnificativă statistic a numărului total de refluxuri cu conținut acid sau alcalin patologic în faza necontrolată a astmului bronșic (491,8 refluări alcaline sumar în clinostatism și ortostatism față de 73,5 ($p < 0,05$) și 221 refluări acide sumar în clinostatism și ortostatism față de 100,1; $p > 0,05$) (figura 3).

În baza rezultatelor obținute concluzionăm că la copiii cu BRGE asociată astmului bronșic avem o intensificare a perturbărilor de motilitate ale segmentului esogastric în perioada de exacerbare a astmului bronșic, exprimate prin intensificarea numărului de refluări și prelungirea perioadei de expoziție a mucoasei esofagiene la conținutul gastric agresiv acid sau alcalin.

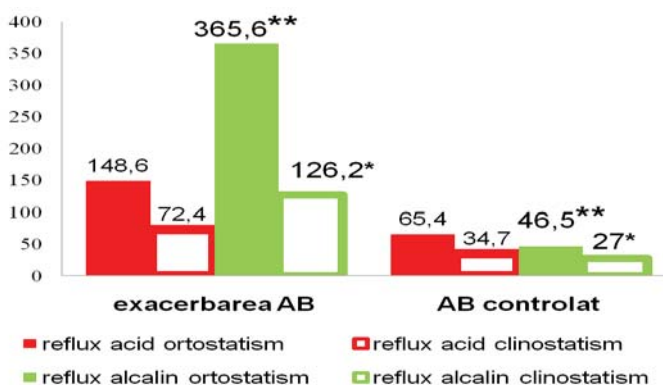


Figura 3. Intensitatea refluărilor acide și alcaline în funcție de controlul astmului bronșic.

Concluzii

1. Informativitatea examenului pH-metric în diagnosticarea BRGE este de 100% în varianta nonerozivă și de 90,1% în varianta erozivă a bolii de reflux, fapt care confirmă statutul de „standard de aur” pentru diagnosticul RGE. Totodată, examenul endoscopic are o valoare incontestabilă în diagnosticul esofagitei de reflux, cu o sensibilitate de 100%.

2. Este notabilă creșterea statistic semnificativă a indicatorilor de frecvență (numărul de refluxuri) și temporali (timpul de expoziție) ai pH-metriei efectuate pacienților în perioada de exacerbare a astmului bronșic, în comparație cu perioada de remisie, ceea ce denotă că exacerbarea astmului bronșic este frecvent asociată acutizării BRGE.

3. Frecvența leziunilor erozive ale mucoasei esofagiene crește odată cu predominarea în refluatul gastroesofagian a conținutului agresiv acid, iar refluatul alcalin favorizează inducerea variantei nonerozive al BRGE și necesitatea de explorare suplimentară prin pH-metrie prelungită a esofagului, pentru confirmarea diagnosticului de RGE.

4. Datele obținute în rezultatul studiului argumentează necesitatea abordării complexe a pacienților cu astm bronșic la care se atestă prezența simptomatologiei digestive pentru un diagnostic timpuriu al BRGE, cu implicarea terapeutică corespunzătoare.

Bibliografie

1. Vandenplas Y., *Asthma and gastroesophageal reflux*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1997; 24:89 – 99.
2. Kennedy J.H., „*Silent*” gastroesophageal reflux: an important but little known cause of pulmonary complications. Dis. Chest., 1962; 42:42 – 45.
3. Ekstrom T., Tibbling L., *Gastro-oesophageal reflux and triggering of bronchial asthma: a negative report*. Eur. J. Respir. Dis., 1987; 71:177 – 180.
4. Orenstein S.R., *Tests to assess symptoms of 18 gastroesophageal reflux in infants and children*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2003; 37 (1):S29-32.
5. Pace F., Tonini M., Pallotta S., et al., *Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken ‘on-demand’*. Aliment Pharmacol. Ther., 2007; 26:195–204.
6. Cinquetti M., Micelli S., Voltolina C. et al., *The pattern of gastro-esophageal reflux in asthmatic children*. J. Asthma. 2002; 39:135 – 142.
7. Fass R., *Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics*. J. Clin. Gastroenterol., 2007; 41:131–137.
8. Rudolph C.D., Mazur L.J., Liptak G.S. et al., *Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2001; 32 (2):S1–31.

9. Sherman P., Hassall E., Fagundes-Neto U. et al., *A global evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children*. Am. J. Gastroenterol., 2009; 104:1278–1295.

Rezumat

În studiul dat au fost incluși 39 de copii cu vârsta de 2-16 ani, diagnosticați cu astm bronșic asociat refluxului gastroesofagian patologic. Diagnosticul de bază a prezentat următorul raport: astm bronșic sever persistent – 4 copii (10,3%), astm bronșic moderat persistent – 26 copii (66,7%), astm bronșic ușor persistent – 9 copii (23,1%), respectiv la 24 copii (61,5%) s-a diagnosticat esofagita de reflux și la 15 (38,5%) a fost confirmată varianta nonerozivă a BRGE. Pentru confirmarea BRGE s-a efectuat examenul endoscopic al tractului digestiv superior și examenul pH-metric al esofagului 24 ore. În rezultatul explorării pH-metrice s-a demonstrat creșterea statistic semnificativă a indicatorilor de frecvență (numărul de refluxuri) și temporali (timpul de expoziție) ai pH-metriei în perioada de exacerbare a astmului bronșic și o frecvență crescută a leziunilor erozive ale mucoasei esofagiene induse de refluatul gastroesofagian cu conținut agresiv acid.

Summary

The study included 39 children who were 2 years to 16 years of age and diagnosed before they entered the study as having asthma symptoms associated with gastroesophageal reflux disease (GERD). Based on the asthma severity children were assigned to one of the three groups: 4 children (10,3%) with severe persistent asthma, 26 (66,7%) with moderate and 9 (23,1%) mild asthma group. Out of them 24 patients (61,5%) were diagnosed as having reflux esophagitis and 15 children (38,5%) had non-erosive reflux disease. GERD was confirmed by endoscopic examination of the upper digestive tract and 24-hour pH monitoring. The study with 24-hour esophageal pH monitoring showed a statistically significant increase in the frequency (number of refluxes) and temporal relationship (exposure time) with asthma symptoms during the exacerbation periods; also was observed a higher frequency of the erosive lesions of esophageal mucosa in children with GERD and aggressive acid refluxate.

Резюме

Исследование включило 39 детей, в возрасте 2-16 лет с установленным диагнозом бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). В зависимости от тяжести симптомов основного диагноза пациенты были отнесены к одной из трех групп: 4 участника (10,3%) с тяжелой персистирующей астмой, 26 (66,7%) со средней тяжестью заболевания и 9 пациентов (23,1%) вошли в группу с легкой астмой. В то же время, у 24-х больных (61,5%) был диагностирован рефлюкс-эзофагит, а у 15-ти детей (38,5%) – неэрозивный вариант рефлюксной болезни. Для подтверждения ГЭРБ было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов

желудочно-кишечного тракта и 24 часовой pH мониторинг. Исследование пищевода 24 часовой pH-метрией указало статистически значимое повышение показателей частоты (количество рефлюксов) и временного соотношения (время экспозиции рефлюксата) в периоды обострения симптомов астмы. Также была отмечена более высокая частота эрозивных поражений слизистой пищевода при персистировании агрессивной кислой среды рефлюксата.

ASPECTE CLINICO-TERAPEUTICE ALE PIELONEFRITEI LA COPII

Maina Bălănuța, asist. univ.,

Petru Martalog, dr. în medicină, conf. univ.,

Florin Cenușa, dr. în medicină, conf. univ.,

Ana Guragata, dr. în medicină, conf. univ.,

Lucia Pârțu, asist. univ.,

USMF "Nicolae Testemițanu"

Infecțiile tractului urinar (ITU) sunt una dintre cele mai frecvente afecțiuni întâlnite în copilărie. Conform statisticilor moderne, afecțiunile reno-urinare ocupă locul 2-3 în structura morbidității generale după infecțiile respiratorii [7]. Studiile epidemiologice au estimat că până la 2% dintre băieți și 8% dintre fete vor prezenta o infecție urinară până la vârsta de 7 ani [4,5,7]. Incidența pielonefritei ca și cauză de insuficiența renală se menține crescută între 31,4-34,8%, un procent mare al episoadelor infecțioase fiind asociate cu diferite malformații reno-urinare, inclusiv reflux vezico-ureteral (RVU), alte uropatii obstructive. Rinichiul copilului are susceptibilitatea cea mai crescută de a dezvolta cicatrici renale pe parcursul episoadelor pielonefritei acute, consecințele pe termen lung fiind hipertensiunea arterială și insuficiența renală progresivă. Copilul de vârstă fragedă cu disembrionogenză renală, uropatii malformative este supus unui risc de 12 ori mai mare de a dezvolta pielonefrită, iar depistarea lor timpurie, precum și prevenirea ITU pot micșora numărul de copii cu boală renală cronică.

Cauzele frecvenței crescute a ITU la copii sunt încă incomplet elucidate. Conform studiilor epidemiologice din Rusia, factorii de risc cresc în apariția maladiilor reno-urinare sunt caracterul familial al lor, nefropatia în anamneză la mamă, evoluția patologică a sarcinii, factorii teratogeni endogeni și exogeni, factorii ecologici [7]. Factorii favorizanți sunt prezenți îndeosebi în formele recidivante de infecție urinară. Cunoașterea acestor factori este importantă și din perspectiva profilaxiei. Patogenia complexă a pielonefritei la copil, manifestări clinice nespecifice

la copil de vârstă mică, diagnosticul tardiv, problema diagnosticului diferențial al cauzelor organice și funcționale care duc la dilatarea sistemului calice-bazinet, recomandări controversate în privința ratamentului, precum și posibilitățile adaptive și compensatoare ale organismului copilului în creștere – toate acestea sunt doar unele probleme care trebuie să fie studiate [1,5,7].

Scopul acestei lucrări constă în studierea factorilor predispozanți și a rolului lor în dezvoltarea ITU, particularităților clinice, urmărirea etiologiei infecțiilor urinare, eficacitatea tratamentului antibacterian și utilitatea uroprofilaxiei, pentru a reduce recidivele, cronicizarea, dezvoltarea insuficienței renale cronice.

Material și metodă

Studiul nostru a fost realizat pe un lot de 75 de pacienți din municipiul Chișinău, tratați și supravegheați ambulatoriu, cu diferite forme de pielonefrită. Distribuția pe sexe a pacienților incluși în studiu a fost: 43 (57%) de sex feminin și 32 (43%) de sex masculin, cu vârste cuprinse între 3 luni și 6 ani, inclusiv 25 (18,5%) copii până la 12 luni. Durata medie de urmărire a lotului a fost de 17,33 luni, în cazul pacienților cu uropatie malformativă – de 20,22 luni. Pentru confirmarea diagnosticului toți pacienții au fost supuși unei evaluări clinico-anamnestică complete. Au fost efectuate investigații suplimentare necesare diagnosticării infecției urinare actuale și aprecierii metodei de tratament: examinări de laborator ale urinei și sângelui, examinări biochimice, bacteriologice. Urocultura, constituind argumentul hotărâtor al diagnosticului, s-a efectuat la circa 2/3 din copii. Recoltarea urinei avea loc până la instituirea terapiei cu antibiotice sau la 2-3 zile după sistarea antibioticelor.

La toți copiii sugari s-au efectuat investigații bacteriologice pentru aprecierea colonizării intestinului. Investigațiile imagistice au fost ultrasonografia reno-urinară, la necesitate – uretrocistografia micțională, urografia excretoare. Uropatia obstructivă s-a precizat la descoperirea ecografică a dilatării vădite a căilor urinare superioare, golirea incompletă a vezicii urinare. Ulterior, în funcție de caz, s-a folosit un algoritm de investigații instrumentale diferențiat, individualizat, drept criterii fiind informativitatea, beneficiul, inofensivitatea, costul lor. Majoritatea investigațiilor au fost efectuate în condiții de ambulatoriu.

Rezultate și discuții

Factori de risc prenatali și perinatali au fost stabiliți în 42,4+4,3% cazuri: infecție urogenitală în sarcină, pielonefrită de gestație, ruperea timpurie a membranelor, lichid amniotic infectat, travaliu prelungit, asfixie la naștere; prezența infecției intrauterine la 25% dintre copii.

Manifestările clinice ale pielonefritei la copilul

mic sunt nespecifice. Siptomele clinice cele mai frecvent asociate ITU în studiul nostru au fost febra și starea febrilă prelungită neexplicată – în 57 % cazuri. În pielonefrite acute erau prezente pusee de febră peste 38°C și frison, în pielonefritele cu evoluție latentă – subfebrilitate. La ¼ din copii febra sporadică a fost unicul semn clinic patologic, în lipsa altor simptome de afectare renală. Starea generală alterată a fost prezentă la peste 50% copii cu pielonefrită, manifestându-se prin paloare, agitație, astenie. Simptomele digestive ca diareea, inapetența, colici abdominale s-au manifestat la 49% copii, dintre care 11 au fost internați cu diagnosticul de gastroenterocolită acută. La 9 copii dereglările intestinale s-au manifestat prin constipație.

În hemoleucograma periferică la 2/3 copii cu pielonefrită s-au constatat semnele: prezența anemiei cu nivel de hemoglobină scăzut până la 80 g/l, valori crescute ale leucocitelor la circa 1/2 bolnavi, număr de eozinofile crescut la 1/3 copii.

Examenul sumar al sedimentului urinar a evidențiat prezența leucocituriei la toți copiii bolnavi, dintre care la 42 (56%) – leucociturie marcantă, leucocite în grup, proteinurie sub 1,0 g/l. Este important de constatat că la 12 (16%) copii cu subfebrilitate prelungită, dispepsie periodică leucocituria a fost semnul primar în diagnosticul pielonefritei latente.

Din cei 47 (63%) de copii la care s-a efectuat examenul bacteriologic al urinei, numai la jumătate s-a depistat bacteriurie semnificativă cu peste 100000 germeni/ml, la toți a fost implicat un singur agent etiologic. Bacteriuria sub 100000 colonii/ml s-a considerat ca semnificativă doar la prezența dereglărilor fluxului urinar. Cel mai frecvent din urină s-au izolat bacterii gramnegative ca *E. Coli* în 60,5±5,3% cazuri, *Proteus* – în 24,7±4,6% cazuri, *Klebsiella* – în 6,0±2,5% cazuri. La băieți s-a izolat mai frecvent *Proteus* (44,5±4,6%), la fete – mai frecvent *E. Coli* (69,0±6,4%). Asociații microbiene în lotul studiat nu au fost atestate.

Sucesiunea examinărilor instrumentale ulterioare era determinată de vârstă, frecvența episoadelor de febră și leucociturie. Examenul ultrasonografic a fost efectuat la toți copiii din lotul de studiu și a evidențiat prezența dilatării arborelui urinar, reziduu vezical postmicțional, modificări ale vezicii urinare.

Cistografia micțională s-a efectuat la 18 copii sugari (din 25), de obicei după al 2-lea episod de infecție urinară, la prezența rezistenței la tratamentul antibacterian specific, la prezența modificărilor patologice specifice la examenul ecografic. La 10 (13%) din ei a fost diagnosticat reflux vezico-ureteral de diferit grad. Toți copiii cu anomalii renourinare s-au aflat la evidența medicului-urolog, dintre care trei

au fost supuși intervenției chirurgicale. În grupul de vârstă 1-6 ani cistografia micțională a fost efectuată la 11 copii (din 50), indicațiile fiind leucocituria persistentă, modificările ecografice, sindromul subfebril prelungit, prezența uropatiilor obstructive la membrii familiei. Refluxul vezico-ureteral a fost depistat la 5 (6,6%) copii, la restul – disfuncție vezicală neurogenă.

Toți copiii din studiu în faza acută a bolii au primit tratament antibacterian. La etapa inițială terapia antibacteriană empirică sa efectuat cu cefalosporine generațiile II-III la 2/3 pacienți, 1/3 au beneficiat de tratament cu aminopeniciline protejate, administrate sistemic i/m pe o durată de 2-5 zile. Ulterior tratamentul antibacterian a fost prelungit pe cale orală, mai frecvent cu augmentin sau cefuroxim. La pacienții cu urocultura pozitivă s-a aplicat terapia antibacteriană țintită conform antibioticogramei. Durata tratamentului a fost de 10-14 zile. La ameliorarea stării (dispariția febrei, semnelor de intoxicație) majoritatea pacienților au primit ca terapie antioxidantă tocoferol acetat în doză de 2-3 mg/kg, pe o durată de 30 de zile. Pentru ameliorarea microcirculației intrarenale (dereglarea acesteia fiind o verigă fiziopatologică a procesului inflamator-microbian), la 1/3 dintre copii s-a indicat dipiridamol în doză de 2-3 mg/kg. Luând în considerație vârsta copiilor la care a debutat ITU, factorii agravanți prezenți la majoritatea lor, tabloul clinic, la toți copiii a fost inițiată uroprofilaxia conform următoarelor scheme:

1. Uroseptic furaghini (furamag) ½-1/3 din doza curativă, în priză unică seara, înainte de somn, pentru 4 săptămâni, sau:
2. Cotrimoxazol 2 mg/kg (după trimetprim), la fel în priză unică, seara, înainte de somn, pentru 4 săptămâni.
3. La copiii diagnosticați cu pielonefrită și reflux vezico-ureteral uroprofilaxia s-a efectuat intermitent cu aceleași preparate, în aceleași doze și regim (nitrofurane, cotrimoxazol) conform schemei: 10 zile – antibiotic, 20 zile – fitoterapie pentru 3-6 luni. Ca fitopreparat în studiu s-a administrat canefron, care are efecte antiseptic, antiinflamator, diuretic, antioxidant.

Evaluarea clinico-anamnestică completă a cazului și ecografia reno-urinară contribuie la prima diferențiere între ITU necomplicată și o posibilă uropatie malformativă. Rata recurenței ITU este mare la copiii cu factori favorizanți, RVU. Eficacitatea uroprofilaxiei în prevenirea ITU nu a fost dovedită. Totuși studii recente recomandă utilizarea selectivă a uroprofilaxiei în funcție de caz, individual. Filozofia tratamentului medical se bazează pe faptul că gradele mici de reflux se rezolvă spontan și că urina sterilă nu

afectează rinichiul. Protocoalele de tratament medical au în vedere administrarea pe termen lung a unei terapii profilactice a ITU, corectarea tulburărilor de micțiune (a disfuncției vezicale), evaluarea imagistică periodică. Profilaxia antibacteriană continuă scade incidența episoadelor de PNF și a cicatricelor renale postinfecțioase, atât în RVU de grad mic-mediu (gr. I-III), cât și în ITU frecvente, în special dacă este vorba de pielonefrite acute la copilul mic [1,2,3].

Concluzii

1. Tabloul clinic al infecției urinare la copii de vârstă fragedă este nespecific și dificil de apreciat: imposibilitatea comunicării, lipsa acuzelor, incapacitatea de a localiza durerea, boala manifestându-se prin disconfort general, febră sau subfebrilitate prelungită, semne de excitare SNC, semne digestive frecvente.

2. Cel mai frecvent infecția urinară la copiii din lotul de studiu a fost provocată de bacterii gramnegative, preponderent *E. Coli*, urmată de *Proteus*, *Klebsiella*.

3. La copiii cu ITU recidivantă, cu modificări la ecografia abdominală este necesară cistigrafia micțională.

4. Diagnosticul timpuriu, tratamentul corect și rapid al episodului de pielonefrită acută, urmat de uroprofilaxia pe termen lung în caz de asociere cu RVU au rol esențial în prevenirea nefropatiei de reflux și a complicațiilor acesteia.

Bibliografie

1. Mihaela Bălgrădean. *Refluxul vezico-ureteral*. Revista română de pediatrie, 2006; LV (1): 44-53.
2. Bing Dai, Yawei Liu, Jieshuang Jia and Changlin Mei, *Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis*, ADC Online First, published on May 10, 2010 as 10.1136/adc.2009.173112.
3. Craig C. J., Simpson M. J., Williams G. J. et al., *Antibiotic Prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children*, N. Engl J. Med., 2009; 361:1748-1759.
4. Williams G., Craig C. J., *Diagnosis and management of urinary tract infection*. Comprehensive Pediatric Nephrology, ed. Mosby, 2008:539-548.
5. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М., *Инфекция мочевой системы у детей*. Нефрология. 2009; 3, 11-112.
6. Зыкова Л.С., Тухватуллина Э.М., Мотыженкова О.В., *Особенности пиелонефрита у детей грудного возраста*. Российский педиатрический журнал, 2003, 2: 8-10.
7. Игнатова М.С., Длин В. В., *Приоритетные исследования в детской нефрологии*. Рос. Вестн. Перинатал. и Педиатр., 2010; 55 (6): 62-67.

Rezumat

Infecția tractului urinar la copii este frecvent asocia-

tă cu factori favorizanți antenatali și perinatali, cu refluxul vezicoureteral. Germenii implicați în etiologia infecțiilor urinare au fost *E. Coli*, urmată de *Proteus*, *Klebsiella*. Evaluarea clinico-anamnezică completă a cazului și ecografia reno-urinară sunt utile în depistarea timpurie a afecțiunilor renale la copiii de vârstă fragedă, asigură diferențierea dintre ITU necomplicată și o posibilă uropatie malformativă. Tratamentul antibacterian al episodului acut de pielonefrită s-a efectuat cu cefalosporine generațiile II-III sau cu aminopeniciline protejante, administrate i/m pe o durată de 2-5 zile, apoi pe cale orală, cu o durată totală de 10-14 zile. Terapia profilactică antimicrobiană la copiii din studiu a inclus uroseptice – cotrimoxazol, furaghin, în complex cu antioxidante, fitoterapie, corecția florei intestinale.

Summary

The study reveals that there are various risk factors (antenatal and/or perinatal risk factors, vesicoureteral reflux) for the development and recurrent UTI in children. The most frequent pathogens isolated in children with UTI in this study were *E. Coli* (60,5±5,3%), followed by *Proteus* (24,7±4,6%) and *Klebsiella* (6,0±2,5%). The complete evaluation of anamnestic, clinic and USG of urinary system is useful in early diagnostic of kidney disease in infants. That gives possibility to differentiate uncomplicated UTI and possible uropathy malformation. We recommend the use of third generation cephalosporins or aminopenicilines for the initial parenteral treatment of acute pyelonephritis in children, continued for at least 48 h after patients become afebrile, then continued with oral antibiotic therapy for a maximum 10-14 days. In this study the continuous antibiotic chemoprophylaxis was made with cotrimoxazol, nitrofurantoin in association with antioxidants, phitotherapy and correction of intestinal microbiocenosis.

Резюме

Микробно-воспалительные заболевания почек у детей являются актуальной проблемой, факторами риска развития являются патология течения беременности, нефропатии в анамнезе, тератогенные факторы, сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Установлено, что самыми частыми возбудителями пиелонефрита у детей раннего возраста являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых приоритетное место принадлежит *E. Coli*, далее *Proterus*, *Klebsiella*. Факторы риска, ответственные как за колонизацию и размножение микробов в почечной паренхиме, так и за персистенцию инфекции, это кишечный дисбактериоз, обструктивные уropatii, гельминтозы. Для оптимизации эффективности лечения пиелонефрита у детей необходима ступенчатая (парэнтерально 2-5, дней далее перорально до 10-14 дней) антибактериальная терапия острого периода, профилактическая противорецидивная терапия с выбором индивидуальных программ, в сочетании с антиоксидантной, антисклеротической терапией, коррекция нарушений уродинамики.

URTICARIA LA COPII: ELEMENTE DE ETIOPATOGENIE

Suzanna Șit, dr. în medicină, conf. univ.,
Elena Șcerbacova, medic-rezident,
USMF "Nicolae Testemițanu"

Urticaria este un sindrom polietologic, care se manifestă prin apariția elementului urticarian – a unei zone de afectare a stratului papilar al pielii. Se manifestă prin edem localizat, hiperemie, prurit în locul afectării, poate fi localizat în orice porțiune a corpului.

Reieșind din datele diferiților autori, inclusiv autori autohtoni, incidența totală a urticariilor (acute și cronice) constituie 2-7%. Urticaria acută se întâlnește mai des și constituie 4 din 1000 de internări la copiii cu vârsta de la 1 până la 36 de luni. Incidența urticariei cronice atinge valori de 3% [15].

Actualmente se utilizează următoarea clasificare a urticariei la copii, propusă de Pampura A. (1997) [16].

- A. 1. Primară.
2. Secundară.
- B. După formele clinice:
 1. Spontană: idiopatică, autoimună;
 2. Fizică: la frig, la cald, la presiune (de tip imediat, întârziat), solară, produsă de vibrații;
 3. Forme particulare: aquagenică, colinergică, de efort, de contact;
- C. După durată:
 1. Acută (până la 6 săptămâni);
 2. Cronică (mai mult de 6 săptămâni):
 - Persistentă (2 sau mai multe acutizări săptămânale);
 - Recidivantă (acutizări în puseuri, cu perioade asimptomatice cu durată de câteva zile);
- D. După gravitate – intensitatea pruritului și erupțiilor:
 1. Ușoară;
 2. De gravitate medie;
 3. Gravă;
- E. După faza bolii:
 1. Acutizare;
 2. Remisiune (spontană, medicamentoasă);
- F. După mecanism:
 1. Alergic:
 - Mediată prin Ig E;
 - Mediată prin Ig G4;
 2. Nonalergică;
 3. Idiopatică.

Multe cercetări referitor la factorii etiologici ai urticariilor la copii au depistat că aceștia sunt [3, 6, 11, 14]:

1. Alimentari: laptele, ouăle, cerealele, carnea de găină, fructele, nucile, produsele de mare, mierea, citricele, produsele afumate etc.

2. Medicamentoși: antibiotici (cel mai frecvent – grupa penicilinei), antiinflamatoare nesteroidiene, sulfanilamidele, polivitamine, preparatele radiocontrast, antiepilepticele etc.

3. Virusuri: virusul hepatitei B, C, herpes simplex tip I, cytomegalovirus, virus Coxsackie A, B etc.

4. Bacterii: chlamydii, micoplasme, yersinii etc.

5. Parazitozele: helmintiaze, infecții cu protozoare.

6. Venin al insectelor: viespi, albine.

7. Aeroalergenii: epidermali, de uz casnic.

8. Boli sistemice: vasculite (lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă juvenilă), dermatomiozită.

Factorul alimentar este agentul cauzal al urticariei la copiii de vârstă fragedă până la 2 ani în 74%. La copiii mai mari de 2 ani bolile infecțioase provoacă acutizare în 50% din cazuri, factorul alimentar – 20-30%, medicamentele – 5-10% [3].

La copiii până la 2 ani prevalează formele acute de urticarie, la 2 – 12 ani – acute și cronice, la copiii mai mari de 12 ani – formele cronice [8].

Cum am menționat mai sus, urticaria este o boală polietologică, eterogenă. Rolul central în apariția manifestărilor clinice le aparține mastocitelor cutanate. Sub acțiunea diferiților factori etiologici, ele eliberează un șir de mediatori ca histamina, prostaglandinele D2, leucotriene, bradikinina, factorul de activare a trombocitelor, triptaza, care duc la majorarea permeabilității vasculare, produc vasodilatare și condiționează apariția pruritului, hiperemiei, leziunilor edematoase [14].

Histamina și prostaglandina D2 activează fibrele C, care secretă neuropeptide (substanța P, peptina vasoactivă intestinală, neurochinina Y). Ele produc vasodilatarea suplimentară și degranularea mastocitelor.

Sub acțiunea hemoatractanțelor (ca leucotriene B4, interleukina 5,8, factor stimulator al coloniilor) în piele se acumulează limfocite, eozinofile, neutrofile, care secretă factorul de eliberare a histaminei din mastocite [9,16]. Eozinofilele servesc drept sursă de proteină eozinofilică și provoacă apariția hiperemiei și elementelor edematoase.

Forma *alergică* se realizează după tipul I și mult mai rar după tipul II, III de hipersensibilitate (clasificarea lui Gell și Coombs) și apare, de regulă, în caz de urticarie acută. Cel mai des se întâlnește reacția alergică cu participarea IgE și degranularea mastocitelor ca urmare a interacțiunii alergenului cu reaginele. După datele autorilor străini, s-a confirmat și participarea mecanismului autoimun în dezvoltarea

urticariei cronice idiopatice la copii. La 40-50% din acești pacienți în sânge se depistează autoanticorpi (Ig G1, Ig G3 și mai rar Ig G4) împotriva lanțului α al receptorului reagicnic Fc3RI. Interacțiunea lor duce la degranularea mastocitelor și bazofilelor, cu participarea sistemului de complement și eliberarea anafilotoxinei C5a. Apariția autoanticorpilor este, probabil, cauzată de factori genetici, dar nu se exclude și rolul *H. pylori* [4].

Formele *nonalergice* de dezvoltare a urticariilor la copii se realizează prin următoarele mecanisme:

1. Majorarea concentrației histaminei cu micșorarea vitezei ei de inactivare. La injectarea intracutanată histamina provoacă prurit peste 35-40 sec., cu valori maxime peste 2 minute și reducerea treptată timp de 10-15 minute [16]. Concentrația de histamină în organism se majorează în următoarele cazuri:

- eliberarea histaminei din bazofile și mastocite pe calea neimună (medicamente, presiune);

- micșorarea activității diaminooxidazei, care participă la degradarea histaminei (în caz de afecțiuni ale ficatului, administrarea unor medicamente ca acetilcisteina, ambroxol, aminoflină, amitriptilină, acid clavulanic, dehidrolazina, izoniazida, verapamil, metimizol, metoclopramid etc.);

- aportul cantității mari de histamină cu produse alimentare – pește, cașcaval, produse afumate, vin, bere, ciocolată, nuci, roșii, spanac, avocado, vinete;

- mărirea cantității de producere endogenă în caz de disbioză.

2. Eliberarea excesivă a acetilcolinei (în caz de supraefort fizic sau emoțional, acțiunea temperaturii ridicate sau scăzute) [5, 10].

3. Dereglarea metabolismului acidului arahidonic, cu micșorarea producerii prostaglandinei E2 și majorarea cantității leukotrienelor C4, D4, E4, care activează secreția mastocitelor. Se presupune că acest mecanism se realizează prin blocarea activității ciclooxigenazei I, II sub acțiunea antiinflamatoarelor nesteroidiene și se dezvoltă la 21-30% din copiii bolnavi de urticarie. La 1-15% de bolnavi se constată intoleranța la produse alimentare care conțin salicilate și tartrazină [14].

4. Activarea sistemului complementului pe calea clasică (deficit al inhibitorului C1) sau alternativă (substanțe de contrast, dextransii, infecții).

În 50% din cazurile de urticarie la copiii de 1-2 ani cauza dezvoltării și factorul provocator al acutizării urticariei este un proces infecțios. Agenții infecțioși: bacterii (streptococul, *H.pylori*, *E.coli*, neisseria, micoplasme), viruși (mai ales virusul hepatitelor A,B,C, Ebstein-Barr), fungi, paraziți (helminți—după datele din RM, mai frecvent se depistează ascaridoza și toxocaroză, lamblii). Preponderent se depistează

H.pylori, *E.coli*, streptococul β -hemolitic gr. A. Localizarea focarului infecțios în organele ORL (sinuzite, otite) la 23% din copiii bolnavi de urticarie este în cavitatea bucală (stomatite, granulematoze dentare) – la 3% din bolnavi, în tractul gastrointestinal (gastrite, colecistite, pancreatite reactive) – la 30%, în tractul uro-genital (pielonefrite, cistite, anexite) – la 11%. La copiii bolnavi de urticarie frecvent se întâlnește și disbioza intestinală [4].

Mecanismul de acțiune a agenților infecțioși nu este pe deplin elucidat. Se presupune că ei induc reacții alergice Ig E-mediate, eliberarea mediatorilor și activarea complementului pe calea neimună. *H.pylori*, probabil, participă în formarea autoanticorpilor prin similitudinea cu proteinele proprii ale organismului și induce mărirea permeabilității mucoasei stomacale și intestinale pentru alergeni alimentari [4]. Apariția unor forme de urticarie este condiționată de factori genetici. Sunt descrise cazuri familiale de urticarie la rece, concomitent cu surditate neurosensorială progresivă, amiloidoză, artralgie și mialgie (sindromul Muckle-Wells). Tipul de transmitere este autosomal-dominant și gena este localizată pe cromosomul I (Iq44). La noi în țară predispoziția genetică spre dezvoltarea urticariei se depistează la 40% din copii.

Luând în considerație creșterea frecvenței urticariei la copii, mecanisme polimorfe implicate în patogenia bolii și gravitatea decurgerii procesului patologic este necesară implicarea noilor metode de investigații și a tratamentului patogenetic.

Bibliografie

1. Brunetti L. et al., *High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria*.
2. Frances A.M. et al., *Aquagenic urticaria: report of a case*. Allergy Asthma Proc., 2004;25(3):195-197.
3. Guillet M., Guillet G., *Food urticaria in children. Review of 51 cases*, Allerg. Immunol., 1993; 25(8):333-338.
4. Habte-Gabr E., Tiruneh M., Hailu M., *Chronic urticaria: its relationship to intestinal aspects*. Clin. Exp. Allergy, 2001; 31: 1105-1015.
5. Harris A., Burge S., George S., *Solar urticaria in an infant*. British Journal of Dermatology, 1997; 136(1):105-107.
6. Harris A., Twarog F., Geha R., *Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology*. Ann. Allergy, 2008;51:161-165.
7. Henz B., Zuberbier T., Grabbe J., Monroe G., *Urticaria*. Berlin: Springer, 1998.
8. Kaplan A., *Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema*. N. Engl. J. Med., 2002; 346:175-179.
9. Legrain V., Taieb A., Sage T., Maleville J., *Urtica-*

ria in infants: a study of forty patients. *Pediatr. Dermatol.*, 1990; 7: 101–107.

10. Onn A., Levo Y., Kivity S., *Familial cholinergic urticaria*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996; 98 (4):847-911.

11. Oteifa N., Moustafa M., Elgozamy B., *Toxocariasis as a possible cause of allergic diseases in children*. *J. Egypt. Soc. Parasitol.*, 1998; 28: 365-372.

12. Sackesen C., Orhan F., Kosabas C., Tuncer A., Adalioglu G., *The etiology of different forms of urticaria in childhood* *Pediatr. Dermatol.*, 2004; 21(2):102-108.

13. Simons F., *Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001; 107: 703–706.

14. Volonakis M., Katsarou-Katsari A., Stratigos J., *Etiologic factors in childhood chronic urticaria*. *Ann. Allergy*, 1992; 69: 61-65.

15. Weston W., Badgett J., *Urticaria*. *Pediatr Rev.*, 1998;19(7):240-244.

16. *Аллергические болезни у детей*. Под редакцией М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. Москва: «Медицина», 1998.

Rezumat

În articol sunt analizate cele mai frecvente cauze și mecanisme de dezvoltare a urticariilor la copiii de diferită vârstă. Luând în considerare polimorfismul mecanismelor patogenetice la copii, gravitatea decurgerii procesului patologic și particularitățile autohtone, apare necesitatea în elaborarea metodelor contemporane de diagnostic și introducerea terapiei patogenetice.

Summary

The article lists the most common causes and mechanisms of development of hives in children of different age groups. Taking into account the diversity of pathogenic mechanisms, as well as increasing the frequency of occurrence of hives in children and the severity of the pathological process, it is necessary to develop a differential diagnostic methods and the introduction of pathogenic therapy.

Резюме

В статье приведены наиболее часто встречающиеся причины и механизмы развития крапивниц у детей различных возрастных групп. Принимая во внимание многообразие патогенетических механизмов, а также увеличение частоты встречаемости крапивниц у детей и тяжесть протекания патологического процесса, возникает необходимость в разработке дифференциальных методов диагностики и введении патогенетической терапии.

EVALUAREA CLINICĂ A COPILULUI SUSPECT DE PARALIZIE CEREBRALĂ

Svetlana Hadjiu, dr. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Paraliziile cerebrale (PC) constituie o grupă heterogenă de sindroame clinice nonprogresive, care sunt caracterizate printr-un control neadecvat al motilității și posturii, sunt datorate unor cauze care acționează asupra sistemului nervos central (SNC) pre-, intra- sau postnatal (în perioada inițială de dezvoltare a creierului) [1, 8].

În țările dezvoltate, prevalența estimată a cazurilor de PC (forme medii și severe) este de 2-2,5 la 1000 de nou-născuți (n.n.) vii, cu valori mai crescute în țările în curs de dezvoltare (Majnermen, 2004) [7, 8]. Rata apariției PC la 1000 de n.n. vii a crescut în ultimii 20 de ani pe seama creșterii proporției de supraviețuitori din rândul n.n. cu greutate foarte mică la naștere, ca urmare a perfecționării tehnicilor de reanimare neonatală. În cazul marilor prematuri, prevalența poate să ajungă la 5,6 cazuri la 1000 de nașteri (Vincer, 2006; Ancel, 2006) [8].

Patologia PC este o povară pentru societate și nu a putut fi eliminată, în ciuda progreselor realizate în medicină [2, 5, 6, 8].

Una dintre problemele primordiale ale medicinei contemporane, precum și a pediatriei și neuropediatriei a fost și rămâne diagnosticarea timpurie a PC. Este foarte important de a depista la timp suferința SNC prin efectuarea unui examen neurologic detaliat și a altor examene suplimentare.

Se fac eforturi mari în respectarea criteriilor de diagnostic timpuriu și tratament preventiv al PC. Studiile recente au relevat necesitatea consilierii în echipă (neurolog, kinetoterapeut, psiholog etc.) a n.n. cu patologie perinatală, pentru a aprecia abilitățile neuropsihice și nivelul neurodezvoltării ulterioare a individului în vârstă de sugar, de copilărie fragedă, în vârstă preșcolară și școlară, adolescență, maturitate [9, 10, 11]. Toate aceste etape sunt procese complicate și cer eforturi mari atât din partea specialiștilor și părinților, cât și din partea statului.

Scopul studiului a fost aprecierea principiilor de evaluare a copilului cu leziuni perinatale ale SNC și precizarea etapelor diagnosticului de PC. Când se stabilește diagnosticul de PC? Care sunt simptomele clinice alarmante pentru un astfel de diagnostic? Care sunt dimensiunile diagnozei de PC? Acestea sunt întrebările ridicate ca scop în acest studiu.

Material și metode

Lucrarea a fost efectuată în baza Clinicii de neu-

ropediatrie a Departamentului „Pediatrie” al USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost supravegheați 101 copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 4 ani. Lotul de studiu (lt.st.) – 76 copii cu patologie perinatală, care au suportat ischemie cerebrală și traumă natală craniocerebrală, au fost repartizați în 3 loturi: I lot (lt.I) – 25 copii cu afecțiune perinatală grad ușor; lotul II (lt. II) – 26 copii cu afecțiune perinatală grad mediu; lotul III (lt.III) – 25 micuți cu afecțiune perinatală grad sever (gr. III); lotul martor (lt.mt.) – 25 copii sănătoși.

Examenle clinice, funcționale și de laborator au fost efectuate la toți copiii din studiu. La copiii cu vârsta cuprinsă între 7 zile și 12 luni a fost evaluat statutul neurologic cu periodicitatea de 3 luni, după vârsta de 1 an – o dată în 6 luni. Pentru aprecierea evoluției achizițiilor neuropsihice (nrps) și motorii (mt.), a fost colectată anamneza. Pentru aprecierea gradului de dezvoltare nrps și mt., relațional cu vârsta, a fost elaborată o Scală din teste. Achiziționarea performanțelor nrps și mt. la vârsta cronologică a fost apreciată cu 4 puncte (pt.); deficitul performanțelor de gr. I – 3 pt., gr. II – 2 pt., gr. III – 1 pt. Confirmarea diagnosticului de PC la etape timpurii s-a axat pe aprecierea simptomelor neurologice de alertă și pe aprecierea nivelului de maturare a SNC la copiii cu afecțiuni perinatale hipoxic-ischemice și traumatice de diferit grad.

Interogarea părinților a oferit date importante și a permis precizări anamnestice în cazurile bolnavilor studiați. Toate datele au fost înregistrate în anchete speciale. S-a efectuat examenul clinico-neurologic, care a evidențiat anormalități în statutul neurologic. Au fost efectuate examene paraclinice: oftalmoscopie, neurosonografia transfontanelară (NSG), electroencefalografia (EEG), tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) a creierului. Criteriul de apreciere al severității lezionale al SNC s-a bazat pe rezultatele obținute în cadrul investigațiilor clinico-paraclinice.

Rezultate și discuții

Stabilirea diagnosticului de PC trebuie să înceapă cu colectarea datelor anamnestice, pornind de la motivele care aduc pacientul la medic. Examenul neurologic vizează depistarea simptomelor de suferință ale SNC și conduce spre diagnosticul de PC. Grație particularităților de dezvoltare a SNC, examenul neurologic al copilului are unele dificultăți particulare. Colectarea anamnesticii este o etapă deosebit de importantă în aprecierea maturității neurologice a copilului și stabilirea diagnosticului neurologic. Culegerea corectă a informațiilor cu semnificație la caz reclamă multă experiență și o viziune de ansamblu foarte largă asupra patologiei.

Etiologia PC nu este pe deplin elucidată. Se apre-

ciază că leziunile cerebrale apar ca o consecință a unor evenimente care au loc în diferite etape ale dezvoltării cerebrale, fiind produse din cauze variate. De exemplu, o leziune cerebrală produsă înainte de săptămâna a 20-a de gestație poate determina un deficit de migrare neuronală; leziunea apărută între săptămâna 26 și 34 poate determina leucomalacie periventriculară, în timp ce agresiunea care apare între săptămâna 34 și 40 poate determina afectare cerebrală focală sau multifocală. La aceste evenimente se asociază variați factori de risc (pre-, peri- sau postnatali), care sunt corelați cu apariția PC. Studiile epidemiologice sugerează că factorii prenatali (70-80%) joacă un rol dominant în etiologia PC (Jacobsson, 2004) [8]. Dintre factorii de risc îi menționăm pe cei mai importanți: prematuritatea, sarcinile multiple, retardul de creștere intrauterină, sexul masculin, scorul Apgar mic, infecțiile intrauterine, afecțiunile tiroidiene ale mamei, accidentele vasculare prenatale, asfixia la naștere, expunerea mamei la mercur, plumb; deficitul de iod al mamei etc. (după Stanley, 2000; Jacobsson, 2004; Nelson, 2003) [8].

Dimensiunea anamnezei, detaliile necesare, durata anamnezei trebuie corelate cu boala copilului, pentru a obține acuratețe și claritate de caz. Examenatorul trebuie să demonstreze mult tact și discreție, în special atunci când culege informațiile în prezența părinților și a copilului. Uneori simptomatologia neurologică obiectivă la această vârstă poate fi minoră, ceea ce nu exclude însă unele anomalii motorii sau psihomotorii relevate doar în anamneză. Cea mai dificilă parte în culegerea datelor anamnestice este legată de patologia critică, de altfel, și cea mai frecventă patologie neurologică întâlnită la copil. Pentru confirmarea diagnosticului de PC, se cere mult tact și răbdare din partea medicului, dat fiind faptul că aceasta este o patologie complicată și dificilă pentru părinți și copil.

Pe baza unui plan bine stabilit, neurologul-pediatru trebuie să investigheze cât mai detaliat antecedentele personale normale și patologice ale copilului, antecedentele familiale, condițiile de mediu și habituale în care acesta se dezvoltă [3].

La etapa inițială a anamnesticii interogatoriul va conține întrebări care vor viza vârsta și starea sănătății părinților până la sarcină, evoluția sarcinii și a travaliului, starea sănătății copilului în perioada de n.n., dezvoltarea neuropsihică și abilitățile motorii ale acestuia la diferite etape de vârstă, la fel și bolile copilului până la adresarea la medic.

Documentarea antecedentelor s-a efectuat pentru o încadrare în diagnostic corectă. 87% din lt.st. au provenit din sarcini cu anamneză obstetricală nefavorabilă, 28% au suferit intranatal. Cele mai frecvente

afecţiuni ale mamei din cursul sarcinii au fost: toxemia gravidelor (59%), anemia (62%), hipertensiunea arterială (38%). S-a constatat că cea mai frecventă patologie a travaliului şi expulziei, cum ar fi insuficienţa forţelor de contracţie, procidenţa de cordon, extracţia dificilă, s-a întâlnit în 37% din cazuri. În lt.mt. frecvenţa precedentelor peri- şi intrapartum s-au întâlnit doar în 2% ($p < 0,01$) cazuri. 18,5% dintre copiii cu PC s-au născut prin cezariană, comparativ cu 13,5% copii din lt.mt.

Este cunoscut faptul că PC sunt rezultatul acţiunii mai multor factori de risc care survin în timpul sarcinii şi travaliului. Au fost apreciaţi factorii de risc care au acţionat: anterior sarcinii – 17% din cazurile studiate, în cursul sarcinii – 73%, în cursul naşterii – 27%.

Convulsiile neonatale recurente, care au fost diagnosticate la 39% din copiii cu afecţiune perinatală, sunt un criteriu de prognostic ulterior al PC. Convulsiile neonatale recurente reprezintă însă mai degrabă o consecinţă, şi nu o cauză a procesului care a determinat PC.

La copiii din lt.st. s-a întâlnit: naştere prematură (23%), maladii congenitale de cord (4%), anemii hemolitice (8%), hiperbilirubinemie (12%).

Analiza datelor antropometrice la copiii din lolul de studiu a determinat indici de dezvoltare fizică mai joasă la copii din lt.st. comparativ cu lt.mt. ($p < 0,05$).

Scorul Apgar scăzut la copiii care au suportat leziuni cerebrale ischemice şi traumatice în perioada perinatală a permis suspectarea unei suferinţe în lt.st. (67%) comparativ cu lt.mt. (4%).

Examenul neurologic al n.n. şi al sugarului în primele 4-6 luni de viaţă prezintă dificultăţi particulare, în raport cu maturaţia fiziologică a creierului, încă incompletă la această vârstă. Simptomele neurologice specifice disfuncţiei uneia sau alteia dintre regiunile SNC lipsesc la această vârstă. Simptomele neurologice principale sunt tulburările de tonus, asociate sau nu cu un deficit motor, tulburări de comunicare (ce se va aprecia prin comportamentul ocular şi reacţia la stimuli), prezenţa sau absenţa fenomenelor paroxistice convulsivante [1, 3, 5, 10].

Reţinerea în dezvoltarea achiziţiilor motorii este motivul care aduce părinţii la medic. Nivelul dezvoltării psihomotorii la copil se determină la vârsta de 1, 3, 6, 9 şi 12 luni prin aplicarea testelor cantitativ-calitative, în baza analizei evolutive complexe de dezvoltare a copilului la fiecare lună de viaţă.

Este important ca examenul unui copil să înceapă de la observaţia generală. Postura fiind o expresie a tonusului muscular şi un răspuns activ al SN la forţele exercitate din spaţiu, va furniza informaţii importante despre copil. Au fost examinate elementele posturale

ale n.n. în starea de veghe calmă (postura din decubit dorsal) şi postura din decubit ventral. A fost înregistrată rigiditatea posturii din decubit dorsal la 78% din copiii supravegheaţi, considerată postură patologică care poate semnala suspectarea suferinţei SNC. La fel şi anomalia posturii ventrale (76%) a fost semnificativă şi a sesizat prezenţa unei suferinţe neurologice. La 45% dintre copiii supravegheaţi în perioada de n.n. au fost notate mişcări anormale sub formă de dischinezii. Diversele manevre de apreciere a tonusului muscular activ (răspunsul motor la diverse poziţii imprimate de examinator), cum ar fi: semnul fularului, manevra călcâi-ureche, unghiul popliteu, unghiul de dorsi-flexie al piciorului la vârsta de n.n., la fel au fost sugestive pentru dereglările de tonus muscular sub formă de hipertonus (74%) sau hipotonie musculară (26%). Tonusul activ la această vârstă a fost apreciat prin diverse manevre: reacţia de redresare a membrelor inferioare şi a trunchiului, contracţia activă a flexorilor cervicali pentru redresarea capului. A fost depistată hipertonie neonatală în 72% din cazurile studiate, 19% din ele sub formă de opistotonus şi 11% – hipotonie, date sugestive pentru o suferinţă gravă a SNC.

Pentru a defecta abilităţile copilului, examenul posturii se efectuează la orice vârstă cronologică. Se ştie că în primele 3 luni de viaţă sugarul păstrează încă elemente de hipertonie în flexie, caracteristice pentru n.n. [3, 9, 10]. Au fost atestate laterocolis (5%) şi retrocolis (23%). A fost apreciată nerespectarea poziţiei fetale în primele 2-3 luni: la 44% – bilateral, 18% – unilateral, ceea ce a indicat atingerea SNC. La 42% din copii au fost notate variate strabisme, ca expresie a prezenţei disfuncţiei cerebrale.

Examenul tonusului muscular este de o mare valoare şi aduce informaţii preţioase în evaluarea copilului la orice vârstă. La pacienţii din lt.st. şi lt.mt. au fost evaluate mişcările la toate segmentele corpului, amplitudinea lor, reducerea mişcărilor spontane, adoptarea poziţiilor neobişnuite, care semnalau despre suferinţa SNC. Tonusul activ la vârsta sugarului a fost examinat prin urmărirea tonusului postural şi a tonusului de acţiune, prezent în timpul mişcărilor voluntare: poziţia suspendat vertical, în poziţie ventrală (rf Landau cu posturi variate, în funcţie de vârstă cronologică al copilului), în poziţie de decubit dorsal: devierea laterală a capului, reflexele tonice cervicale, efortul de ridicare a capului etc. La majoritatea pacienţilor (89%) am urmărit anormalităţi şi deficite ale acestor posturi.

Simptomele neurologice la copiii din lt.st. s-au menţinut pe parcursul primelor 2-4 săptămâni de viaţă (vezi tabelul 1).

Tabelul 1

Simptomele de suferință a SNC în perioada acută la copiii din lt.st.

Simptome	lt.st. – 76 copii					
	sbl. I, nr. 25	%	sbl. II, nr. 26	%	sbl. III, nr. 25	%
Hiperexcitabilitate neuroreflexoare	+	98	-	-	-	-
Reflexe tranzitorii	prezente	96	deprimare	97	inhibate	100
ROT	exagerate	96	deprimare	94	inhibate	100
Hipotonie	ușoară	87	exprimată	100	difuză	100
Hiperactivitate simpatică	+	89	-	-	-	-
Letargie/stupoare	-	-	+	73/37	+	31
Convulsii	-	-	±	34	+	58
Comă	-	-	-	-	+	69
Tulbutări neurovegetative	-	-	Mediu exprimate	43	exprimate	100
Semne de afectare a trunchiului cerebral	-	-	ușor și mediu exprimate	45	exprimate	92
Durata manifestărilor clinice	sub 2-4 ore	86	sub 1 săptămână	79	peste 1 săptămână	96

Conform datelor expuse în *tabelul 1*, manifestările clinice la copiii cu leziuni ale SNC se ameliorau între vârstele de 2 săptămâni și 1 lună, în funcție de severitatea lezională a SNC. În formele grave de suferință cerebrală funcțiile creierului rămăneau afectate sever. În perioada de recuperare copiii din lt.II și lt.III prezentau sindroame neurologice grave.

Examenul reflexelor la orice vârstă este o etapă importantă în aprecierea suferinței copilului. La n.n. vor fi examinate reflexele monosinaptice (din acest grup se examinează reflexele osteotendinoase: patelar, bicipital, tricipital și achilian). Au fost apreciate: asimetria reflexelor (15%), exagerarea lor (58%), diminuarea (23%), ceea ce a demonstrat o implicare patologică din partea SNC. Clonusul ineputabil a fost notat la 23% din copii – semnificație pentru suferința tractului corticospinal.

La fel, au fost examinate și reflexele polisinaptice: reflexul (rf) fronto-orbital, rf de prehensiune palmară, rf cremasterian și rf oro-alimentare. Reflexele complexe de postură – rf Moro, rf tonice cervicale, rf de mers automat – sunt importante la vârsta de n.n. și furnizează date importante de suferință cerebrală atunci când nu se declanșează [3]. Nu au fost uitate rf vizual și auditiv, știind că n.n. reacționează complex la sunet în stare de veghe calmă și este capabil să fixeze și să privească fizionomia mamei [8].

Pentru monitorizarea dezvoltării neuropsihice (nrps) și motorii (mt.), a fost elaborată o Scală din teste (*tabelul 2*). Este cunoscut că reflexele de dezvoltare au o semnificație clinică majoră în aprecierea nivelului de maturare a SNC, în multe cazuri

prezentând o valoare localizatoare a leziunii [3]. Dezvoltarea neurologică normală, în acest caz, va fi confirmată prin prezența rf arhaice la vârsta cronologică, când acestea ar trebui să fie prezente în mod normal – această situație se va nota cu 4 pt., rf prezent la termenul la care acesta ar trebui să dispară – 3 pt., rf prezent timp de 3 luni după termenul la care ar trebui să dispară – 2 pt., rf prezent peste 6 luni după termenul la care ar trebui să dispară – 1 pt. Răspunsul patologic al trei rf primitive va avea o semnificație de mare valoare pentru prognosticul unui deficit nrps și mt. important.

La fel, au fost evaluate achizițiile motorii (*tabelul 2*). Dezvoltarea performanțelor mt. conform vârstei se va nota cu 4 pt., întârzierea în dezvoltarea mt. cu 2 luni – 3 pt., cu 4 luni – 2 pt., cu 6 luni și mai mult – 1 pt. Neachiziționarea performanțelor mt. la vârsta cronologică va sugera prezența unei suferințe neurologice severe, respectiv, reținerea procesului de maturare a SNC. Copiii care au suportat leziuni cerebrale gr. II au prezentat simptome de afectare a SNC în 4% cazuri și gr. III – în 38%, cum ar fi: tulburări motorii și anomalii de tonus muscular, anomalii ale reflexelor de dezvoltare, la fel și neachiziționarea performanțelor nrps (retard neuropsihic) și mt. (diagnosticate ca retard motor) la vârsta cronologică. S-a constatat că indicii privind dezvoltarea nrps și mt. în sbl.I la sfârșitul perioadei de recuperare erau scăzuți nesemnificativ, comparativ cu lt.mt. ($p<0,01$). Indicii cei mai scăzuți se apreciau în lt.II ($p<0,05$) și lt.III ($p<0,1$), comparativ cu lt.mt.

Tabelul 2

Criteriile de apreciere a dezvoltării nrps și mt. la copii (1 lună – 5 ani)

<i>Nr. d/o</i>	<i>Examen neurologic</i>	<i>Numărul de puncte</i>
	I. reflexul rădăcinii palmei	
1.	lipsește la naștere	4
2.	prezent după naștere	3
3.	prezent la 1 lună	2
4.	prezent la 3 luni	1
	II. reflexul de extensie a membrilor superioare	
1.	lipsește la naștere	4
2.	prezent după naștere	3
3.	prezent la 1 lună	2
4.	prezent la 3 luni	1
	III. reflexul călcâiului	
1.	Inhibat la 1 lună	4
2.	Inhibat la 3 luni	3
3.	Prezent după 3 luni	2
4.	Prezent după 6 luni	1
	IV. reflexul de susținere verticală	
1.	Inhibat la 3 luni	4
2.	Prezent după 3 luni	3
3.	Prezent după 6 luni	2
4.	Prezent după 12 luni	1
	V. reflexul de extensie suprapubian	
1.	Inhibat la 3 luni	4
2.	Prezent după 3 luni	3
3.	Prezent după 6 luni	2
4.	Prezent după 12 luni	1
	VI. reflexul de extensie încrucișată	
1.	Inhibat la 3 luni	4
2.	Prezent după 3 luni	3
3.	Prezent după 6 luni	2
4.	Prezent după 12 luni	1
	VII. reflexul Galant	
1.	Inhibat la 4 luni	4
2.	Prezent după 4 luni	3
3.	Prezent după 6 luni	2
4.	Prezent după 12 luni	1
	VIII. reflexul de prehensiune a mâinii	
1.	Inhibat la 6 luni	4
2.	Prezent după 6 luni	3
3.	Prezent după 12 luni	2
4.	Prezent după 18 luni	1
	IX. reflexul de agățare plantar	
1.	Inhibat la 12 luni	4
2.	Prezent după 12 luni	3
3.	Prezent după 18 luni	2

4.	Prezent după 24 luni	1
Abilitățile motorii		
I. Rotirea de pe burtă pe spate		
1.	La 4 luni	4
2.	La 6 luni	3
3.	La 8 luni	2
4.	Întârziată la 1 an	1
II. Rotirea de pe spate pe burtă		
1.	La 6 luni	4
2.	La 8 luni	3
3.	La 12 luni	2
4.	Întârziată după 1 an	1
III. Șezutul cu suport		
1.	La 6 luni	4
2.	La 8 luni	3
3.	La 12 luni	2
4.	Întârziată după 1 an	1
IV. Șezutul fără suport		
1.	La 6 luni	4
2.	La 8 luni	3
3.	La 12 luni	2
4.	Întârziată după 1 an	1
V. Târâatul în toate sensurile		
1.	La 6 luni	4
2.	La 8 luni	3
3.	La 12 luni	2
4.	Întârziat după 1 an	1
VI. Mersul		
1.	La 12 luni	4
2.	La 18 luni	3
3.	La 24 luni	2
4.	Întârziat după 2 ani	1

La copiii dezvoltați normal, reflexele cele mai dezvoltate se referă la posturale și dispar între vârsta de 3 și 6 luni. Reflexele posturale prezente la vârsta de 4-6 luni au confirmat că riscul de PC la acești copii era crescut. Astfel, lipsa sau prezența rf la vârsta cronologică îmbracă diagnosticul timpuriu de dezabilitate motorie și este un test important pentru diagnostic.

Începând cu vârsta de 6 luni, se face diagnosticul de PC. În primele luni acești copii prezintă doar tulburări de tonus. Este foarte important să cunoaștem și alte cauze (tulburări metabolice, miopatii congenitale etc.) de deficit psihomotor.

Monitorizarea nivelului dezvoltării psihomotorii a copilului în perioada între 0 și 3 ani ne va permite

să apreciem gradul de maturație a SNC, aceasta fiind o etapă obligatorie a examenului neurologic la vârsta copilăriei. Este important să ținem minte că la sugar simptomele neurologice pot să lipsească sau pot fi foarte slab exprimate. În acest caz suferința neurologică se va manifesta doar prin neachiziționarea performanțelor caracteristice vârstei cronologice a copilului. Întârzierea în dezvoltarea psihomotorie se va manifesta mai târziu, datorită procesului de mielinizare, care la sugar și copilul mic este foarte accelerat. Vor apărea simptomele neurologice, ca expresie a suferinței sistemului nervos. Semnele de afectare neurologică apar cu atât mai timpuriu cu cât leziunea este mai gravă. Un decalaj de peste 2 luni obligă la

Tabelul 3

Obiectivele examenului clinic

- Stabilirea unui diagnostic corect
- Diferențierea PC de alte afecțiuni progresive, care produc disabilități neuromotorii în copilărie
- Clasificarea tipului și severității afectării
- Evaluarea afectării musculoscheletale (echilibrul, forță musculară, tonus, contracturi, deformări etc.)
- Evaluarea și diagnosticarea comorbidităților și inițierea unei terapii
- Determinarea prognosticului funcțional
- Stabilirea obiectivelor terapeutice
- Elaborarea unui plan terapeutic
- Evaluarea periodică a evoluției pacientului după inițierea procedurilor terapeutice
- Ajustări ale terapiei în funcție de evoluție, creștere și dezvoltare

investigații neurologice și psihologice pentru detectarea bolilor sistemului nervos central sau periferic. Nivelul de maturizare a sistemului nervos se poate stabili prin urmărirea dezvoltării neuro-psihomeotorii a copilului.

Conform studiului, dintre 42 (55%) de copii cu deficit motor la primul an de viață, 32 (42%) au realizat PC (10 copii, 1/3 cu deficit motor important).

La copiii cu suferința SNC semnele și simptomele clinice variază în primul an de viață, mișcările și tipul posturii se modifică complet – de la hipotonie și distonie la spasticitate și ataxie. Din punct de vedere clinic, copiii cu PC prezintă trei tipuri de tulburări motorii. Astfel, leziunea din SNC este corelată direct cu alterarea primară a tonusului muscular, a forței musculare, a echilibrului și sensibilității. Secundar, în timp și în relație cu leziunea SNC și paralel cu creșterea musculară și scheletală, apar contracturi musculare, urmate de deformări osoase. Ca reacție adaptativă, pacientul adoptă poziții anormale (de ex., genunchi hiperextinși în poziția în picioare) [3, 5, 8].

Diagnosticul pozitiv de PC se stabilește coroborând anamneza, examenul clinic și investigațiile paraclinice. Criteriul obligatoriu pentru diagnosticul de PC este prezența deficitului motor. În unul dintre articolele din „Revista Română de Pediatrie” sunt precizate obiectivele examenului clinic la un copil cu anomalii ale motilității și posturii (tabelul 3) [8].

În afara deficitului motor, pacientul cu PC poate să asocieze și alte manifestări ca o urmare a leziunii cerebrale, și anume: epilepsie, retard mental, deficite vizuale, strabism, nistagmus, deficite auditive, tulburări de comportament, tulburări de învățare, deficit de concentrare și de atenție. Diagnosticul de PC se stabilește, de regulă, prin examenul clinic detaliat [3, 5, 8, 9]. În tabelul de mai jos sunt enumerate cele mai frecvente manifestări clinice, întâlnite la copiii cu PC, conform datelor studiului.

Tabelul 4

Simptomele clinice la copiii cu diverse forme de PC

Simptome clinice	Formele PC		
	PCSP, %	PCAA, %	PCMX, %
Anomalii ale somnului	39	42	49
Strabism convergent	54	38	44
Nistagmus	21	17	24
Dereglări de vorbire	56	58	57
Surditate neurosenzorială	14	12	19
Reținere în dezvoltarea neuro-psihică	89	91	94
Deficit intelectual	68	43	72
Deficit mental	64	48	69
Convulsii	43	38	45
Disfagie	36	49	59
Constipații	56	42	62
Obezitate	14	28	17
Hipotrofie	34	37	38

Notă: PCSP – PC forma spastică, PCAA – PC forma atonico-astatică, PCMX – PC forma mixtă.

Cele mai importante examene paraclinice care susțin diagnosticul etiologic și prognosticul afecțiunii neurologice sunt: examenul neuroimaging (ecografia transfontanelară, tomografia axială computerizată, imagineria prin rezonanță magnetică), testele de laborator (parametrii pentru evaluarea coagulării, teste genetice, metabolice), EEG, examenul oftalmologic (fundul de ochi, acuitatea vizuală), evaluarea audiologică, examenul psihologic și psihiatric [1, 2, 5, 6, 8, 11]. În studiu au fost efectuate examinările suplimentare în funcție de starea pacientului.

Electroencefalograma (EEG) reprezintă o investigație utilă, în special la pacienții cu crize de convulsii, ajutând la încadrarea acestora și la monitorizarea terapiei inițiate. De precizat că nu există evidențe potrivit cărora evaluarea prin EEG ar facilita determinarea etiologiei CP. EEG se va efectua în cazul în care copilul cu PC are un istoric sau la examenul clinic prezintă

tă manifestări sugestive pentru epilepsie sau sindrom epileptic [5, 8].

Pe traseele EEG au fost diagnosticate următoarele anomalii: activitate epileptică difuză sau focală (33%), scăderea pragului convulsivant al creierului (27%), anomalii focalizate nespecifice (14%), dezorganizare difuză manifestă a electrogenezei corticale (18%). Examenul EEG era diagnosticat în limitele normei de vârstă la 8% bolnavi cu PC.

Evaluarea neuroimagistică permite clinicianului să precizeze tipul și localizarea leziunii cerebrale și, totodată, să poată face un diagnostic diferențial cu sindroamele neurologice progresive. Aceasta este o investigație recomandată în evaluarea tuturor copiilor cu PC, dacă etiologia nu a fost stabilită. Mai mult, la n.n. investigațiile neuroimagistice se practică frecvent când: există istoric de complicații apărute în timpul sarcinii, travaliului și nașterii; sugarul este născut prematur (<32 săptămâni); semne/simptome neurologice prezente la examenul clinic al n.n [5, 8].

Ecografia transfontanelară este o investigație imagistică larg utilizată îndeosebi la sugari, la care fontanela anterioară este larg deschisă. Cu ajutorul acestei tehnici se pot obține informații referitoare la aspectul structurilor anatomice (ventriculi, ganglionii de la bază, corp calos etc.), dimensiunile sistemului ventricular, prezența de formațiuni chistice, prezența de colecții lichidiene sau sangvine etc. [5, 8, 11]. La 23 copii din studiu au fost diagnosticate chisturi periventriculare cu dimensiuni de 3-12 mm, care au fost precedate în 18%, de leziuni echodense, având valoare predictivă pentru PC. La 14 copii (născuți prematur) au fost vizualizate leziuni hipoechogene, care reflectau organizarea țesutului necrotic cu apariția de formațiuni chistice sau pseudochistice. Dilatația minimă a ventriculilor a fost diagnosticată la 18 copii, moderată – la 13 și importantă – la 9, sugestivă pentru formele grave de PC.

La examenul prin TC cerebrală au fost diagnosticate diferite modificări organice la 39 copii: a fost constatată atrofie periventriculară, traducând existența leziunilor substanței albe (12 copii), chisturi intracraniene de diverse localizări și de diferite dimensiuni (13 pacienți), atrofie difuză a scoarței cerebrale (4 copii), calcinate difuze multiple (3 bolnavi), anomalii congenitale (porencefalie – 2 copii, agenezia de corp calos – 4 copii, absența de septum pellucidum – 2 copii). Chisturi arahnoidale au fost diagnosticate la 5 copii cu forma hemiplegică de PC, ce se consideră o consecință a hemoragiilor intracraniene. S-a constatat o dependență directă între modificările morfologice ale creierului diagnosticate prin examenul TC și anomaliiile focalizate nespecifice înregistrate pe traseul EEG.

RMN este metoda neuroimagistică de elecție, deoarece delimitează structurile substanței cenușii de cele ale substanței albe mai clar decât orice altă metodă la copil după vârsta de 2-3 săptămâni de viață. De asemenea, permite determinarea gradului de mielinizare a substanței cerebrale. RMN, când este disponibilă, este de preferat să se efectueze, deoarece conferă informații suplimentare referitoare la etiologia și momentul când s-a produs injuria cerebrală care a determinat apariția PC. În prezent, Academia Americană de Neurologie recomandă evaluarea neuroimagistică pentru a stabili dacă „*leziunea cerebrală existentă la copiii cu PC, poate să sugereze etiologia sau prognosticul*“. În recomandări se precizează: evaluarea neuroimagistică prin RMN este preferată în locul TC; evaluarea prin RMN ar trebui să fie luată în considerație la toți copiii cu PC sau bănuți că dezvoltă PC; RMN poate avea un rol în anticiparea dezvoltării neurologice la copiii care s-au născut prematur [8].

Testele metabolice și genetice vor fi recomandate pentru evaluarea copiilor cu PC, dacă rezultatele evaluării neuroimagistice nu au decelat o anomalie structurală specifică sau dacă se asociază aspecte clinice atipice în istoric sau la examenul clinic [8]. În anul 2004 a fost elaborat Algoritmii de evaluare a copilului cu PC (**American Academy of Neurology**, 2004) [8]. Diagnosticul timpuriu de PC impune un management postural incontinuu de la 1-3 luni, corecție psihoverbală și adaptare socială.

Concluzii

1. Anamnestical este o etapă importantă în aprecierea maturității neurologice a copilului și în stabilirea diagnosticului neurologic.

2. Examenul neurologic al n.n. și al sugarului în primele 4-6 luni de viață prezintă dificultăți particulare, în raport cu maturația fiziologică a creierului, încă incompletă la această vârstă.

3. Simptomele neurologice principale (suspecte de PC) sunt tulburările de tonus asociate cu un deficit motor, tulburările de comunicare, prezența de convulsii.

4. Postura n.n. și sugarului, fiind o expresie a tonusului muscular, va furniza informații importante despre copil.

5. Monitorizarea tonusului muscular este de o mare valoare și aduce informații prețioase în evaluarea copilului la orice vârstă.

6. Reflexele de dezvoltare au o semnificație clinică majoră în aprecierea nivelului de maturație a SNC, în multe cazuri prezentând o valoare localizatoare a leziunii.

7. Neachiziționarea performanțelor mt. la vârsta cronologică va sugera despre o suferință neurologică severă și despre reținerea procesului de maturație al SNC.

8. Pacientul cu PC poate să asocieze și alte manifestări clinice: epilepsie, retard mental, deficite vizuale, strabism, nistagmus, deficite auditive, tulburări de comportament, tulburări de învățare, deficit de concentrare și de atenție etc.

9. Diagnosticul pozitiv de PC se stabilește coroborând anamneza, examenul clinic și investigațiile paraclinice.

10. Examenul neuroimagic este o investigație recomandată în evaluarea tuturor copiilor cu PC. RMN este metoda de elecție, deoarece conferă informații suplimentare referitoare la etiologia apariției PC.

Bibliografie

1. Aicardi J., *Clinics in Developmental Medicine. Disease of the Nervous System in Childhood*. Mackeith Press. Cambridge University Press. 1998; ed. a 2-a, 822:826.
2. Ashwal S., Russman B.S., Blasco P.A. etc., *Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*, Neurology, 2004; 62(6):851-863.
3. Benga Il., Cristea A., *Evaluarea neurologică a copilului*. Editura "Napoca Star", 2005; 10-56.
4. Burke D., *Spasticity as an adaptation to pyramidal tract injury*. Adv. Neurol., 1988; 47:401.
5. Christos P. Panteliadis, Hans-Michael Strassburg, *Cerebral Palsy principles and management*. Georg Thieme Verlag., 2004; 61-86.
6. Dragomir D., Pleșca D., *Paraliziile cerebrale*. Tratat de Pediatrie, prima ediție, București: Editura Medicală, 2002.
7. Jahnsen A. *Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe*, Dev. Med. Child. Neur., 2002; 44:633-641.
8. Pleșca D., Hurduc V., Ioan Iu., *Evaluarea copilului cu paralizie cerebrală*, Revista Română de Pediatrie. 2010, LIX (2):81-5.
9. Popescu V., Zamfirescu A., *Diagnosis in pediatric neurology*. Revista Română de Pediatrie, 2010, LIX (2):103-114.
10. Popescu V., Arion C., Dragomir D. ș.a., *Neurologie pediatrică*. Curs de Pediatrie, IMF București, Facultatea de Pediatrie, Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „23 August”. 1981; p. 135-181.
11. Popescu V., Răduț Ștefănescu M., *Paraliziile cerebrale*. Popescu V., Neurologie Pediatrică. București: Teora, 2001; I;19:528-559.

Rezumat

În studiu a fost apreciat rolul anamnesticalui ca o etapă deosebit de importantă în evaluarea maturității neurologice a copilului și în stabilirea diagnosticului neurologic. Au

fost precizate etapele diagnosticului paraliziei cerebrale (PC) la copilul cu leziuni cerebrale perinatale: examenul posturii și reflexelor de dezvoltare, tulburările de tonus asociate cu un deficit motor, dezvoltarea performanțelor motorii, tulburările de comunicare, prezența de fenomene paroxistice convulsivante, retard mental, deficite vizuale, strabism, nistagmus, deficite auditive, tulburări de comportament, tulburări de învățare, deficit de concentrare și de atenție. S-a constatat că monitorizarea nivelului dezvoltării psihomotorii a copilului în perioada între 0 și 3 ani ne va permite să apreciem gradul de maturitate al SNC. Diagnosticul pozitiv de PC se stabilește coroborând anamneza, examenul clinic și investigațiile paraclinice.

Summary

In this study we assessed the role of anamnesis as a particularly valuable and important stage of evaluation of child's neurological maturity and neurological diagnosis. The stages of cerebral palsy's (CP) diagnosis in the child with perinatal cerebral injuries were presented: examination of posture and developmental reflexes, tonus disorders associated with motor deficit, development of motor abilities, communication disorders, presence of convulsive paroxysmal phenomena, mental retardation, strabismus, nystagmus, auditory deficits, behavior disorders, learning disorders, and concentration and attention deficits. We observed that the assessment of child's psychomotor development between 0 and 3 years old would allow us to determine the level of maturation of CNS. The positive diagnosis of CP would be established in corroboration with anamnesis, clinical examination and paraclinical investigations.

Резюме

В работе была оценена роль анамнеза как очень важный этап в оценке развития ЦНС и подтверждения диагноза. Были сформулированы этапы диагностики ДЦП у ребенка с перинатальным поражением головного мозга: наблюдение позы и рефлексов развития, нарушение тонуса в ассоциации с двигательным дефицитом, развитие двигательных способностей, расстройство общения, присутствие пароксизмальных конвульсивных феноменов, задержка нервно-психического развития, нарушение зрения, косоглазие, нистагм, дефицит слуховых реакций, поведенческие расстройства, дефицит внимания и плохая концентрация. Было установлено, что наблюдение психомоторного развития ребенка в период от 0 до 3 лет позволит оценить степень созревания центральной нервной системы. Положительный диагноз ДЦП определяется при совмещении анамнеза, клинического осмотра и лабораторных исследований.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI PARACLINICE ALE PARALIZIILOR CEREBRALE FORMELE SPASTICE LA COPII

Hadjiu Svetlana, dr. în medicină, conf. univ.,
Elena Rusu, Angela Jelihovschi,
Rodica Bubucea, rezidenți,
USMF “Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Paralizia cerebrală (PC) reprezintă una dintre cele mai complicate probleme în domeniul neuropediatriei și este o stare sechelară a unor procese de afectare a creierului în perioadele antenatală, intranatală sau postnatală. PC reprezintă o povară pentru societate și nu a putut fi eliminată în ciuda progreselor realizate în medicină [1, 2, 7].

Creșterea numărului supraviețuitorilor proveniți din prematuri cu risc crescut pentru această patologie a avut ca efect majorarea numărului de cazuri de PC, în special a diplegiei spastice. Eforturile de prevenire a apariției leucomaladiei periventriculare sunt pe cale de a duce la scăderea ratei PC la copiii născuți prematur, la începutul celui de al treilea trimestru de gestație. Toate eforturile pentru prevenirea PC vor trebui concentrate asupra factorilor și evenimentelor care au loc în cursul sarcinii și travaliului [4, 7].

Se estimează că peste 100.000 de americani sub vârsta de 18 ani prezintă un grad de „dizabilitate” neurologică atribuită PC [6]. În Franța și în Anglia, 25% din pacienții cu PC au un deficit motor important, fiind incapabili să meargă singuri și 30% prezintă retard mental [1, 5, 6].

Mulți dintre copiii cu PC au avut un istoric de travaliu prelungit, de naștere prematură sau de prezentație pelviană și au manifestat comă și convulsii în primele zile de viață [6].

Prevalența PC (forme medii și severe) este de 1,5-2,5 la 1000 de nou-născuți vii, mai ridicată în țările în curs de dezvoltare. Alte statistici prezintă următoarele date: 7 cazuri la 100.000 de locuitori și 1,3 cazuri la 1000 de nașteri [6].

În Republica Moldova invalidizarea psihoneurologică este în creștere și cauzele sunt multiple: factorul ecologic, socioeconomic, nivelul de cultură medicală a populației scăzut. Este cunoscut (conform datelor MS RM) că în Republica Moldova la 1000 de nou-născuți sunt 2,5-5,9% cu deficiențe neurologice. Pe când în țările dezvoltate această realitate constituie 1,5 - 2,5% la 1000 de nou-născuți.

Scopul studiului a fost aprecierea particularităților

lor clinice și determinarea dimensiunii examinărilor paraclinice în PC formele spastice la copii.

Materiale și metode de cercetare

Studiul a fost efectuat în anii 2010-2011 pe un lot de 105 copii cu diferite forme de PC, aflați la tratament în staționar în secțiile de neurologie ale IMSP ICȘDOSMC. Au fost selectați 76 de copii (32 – fete, 44 – băieți) cu diferite forme spastice de PC. Vârsta copiilor incluși în studiu a fost cuprinsă între 6 luni și 3 ani. Programul de investigații a inclus examenul clinico-neurologic complex și suplimentar: neurosonografie (NSG), electroencefalografie (EEG), tomografie computerizată (TC) și rezonanță magnetică nucleară cerebrală (RMN).

Rezultate obținute

Cei 76 de copii incluși în studiu au fost repartizați după formele clinice de PC (tabelul 1):

Tabelul 1

Repartiția pacienților cu PC după formele clinice

Formele clinice de PC	diplegie spastică	tetraplegie spastică	forma hemiple-gică	para-plegie spastică
Nr. pacienți	14	25	20	17

În urma analizei loturilor de pacienți s-a conchis că prevalența formelor spastice ale PC este: 32,9% pentru tetraplegia spastică, 26,3% – forma hemiple-gică, 22,4% – paraplegia spastică, 18,4% – forma diplegică (tabelul 1). Astfel, printre formele spastice de PC predomină tetraplegia spastică, după care urmează diplegia spastică.

Tabelul 2

Cele mai frecvente manifestări clinice întâlnite la copiii cu PC

Manifestările clinice	Nr. pacienți	%
Afectare motorie (deregări de tonus muscular și reflexe, reținerea susținerii capului, șezutului, sprijinului etc.)	76	100
Retard în dezvoltarea psihică	41	54%
Retard verbal	9	12%
Crize epileptice	44	59%

Urmărind datele din tabelul 2, observăm că incidența manifestărilor clinice reflectă datele din literatură și că afectarea motorie este un criteriu obligatoriu și definitoriu al PC. Conform studiului efectuat, în diplegia spastică deregările motorii se întâlneau frecvent și s-au caracterizat prin: creșterea tonusului muscular, spasticitate, contracturi, reflexe osteotendinoase exagerate, posturi vicioase. La vârsta de sugar deregările motorii erau reprezentate prin semne indi-

recte de retard în dezvoltarea motorie: reținere în dezvoltarea abilităților motorii; absența susținerii capului sau prin caracterul său imperfect – 57 copii (75%), nu puteau sta în șezut 66 copii (86,8%), dereglări de mers sau mers spastic – 71 copii (93,4%).

Analizând datele din studiul efectuat, am determinat că 65 copii au manifestat retard în dezvoltarea psihică, 42 erau cu retard verbal (alalie, dizartrie).

Crizele epileptice s-au întâlnit în mai mult de 50% la copiii cu PC (conform datelor studiului nostru) și mai frecvent în formele tetraplegie spastică și forma hemiplegică.

Este important de a investiga copiii cu PC prin examenele NSG, TC, RMN cerebrală, pentru a identifica cauza PC. Printre copiii suspecti pentru PC la examenul efectuat prin NSG (pe parcursul primului an de viață) am depistat la 38 (50%) copii următoarele tablouri neurosonografice: hemoragii intracraniene de diverse localizări (17 copii), malformații intracraniene (11 copii), hidrocefalii (10 copii).

La examenul TC și RMN cerebrală au fost diagnosticate diferite modificări organice la 43,42% (33 copii): chisturi intracraniene cu diverse localizări și de diferite dimensiuni (9 copii), atrofie difuză a scoarței cerebrale (9 bolnavi), calcinate difuze multiple (8 copii), anomalii congenitale (7 pacienți).

Discuții

Paralizia cerebrală constituie o stare sechelară a unor procese de afectare a creierului ce apar în perioadele ante-, intra- și postnatală, de obicei pe fundalul suferințelor perinatale, și se caracterizează prin tulburări piramidale, extrapiramidale, psihoverbale pe parcursul primului an de viață [1, 2]. Conform datelor din literatură, formele spastice ale PC se întâlnesc în mai mult de 50% cazuri (date confirmate și în studiul prezent).

Clasificarea PC „conform Clasificației Internaționale a Maladiilor” din anul 1983, revizuită în anul 1993, este redată în *tabelul 3*.

În literatură se descrie că PC sunt datorate factori-

lor ce afectează SNC în perioada anti-, peri-, postnatală. *Factorii ce intervin anterior sarcinii* sunt: insuficiența fetală în anamneză, cicluri menstruale lungi; *factorii ce intervin în timpul sarcinii*: nivelul de viață socioeconomic scăzut, malformații congenitale, retard al creșterii fetale, sarcină gemelară, prezența fetală anormală [3,6]; *factorii ce intervin în cursul travaliului și expulziei*: dezlipirea prematură a placentei, inflamația cordonului ombilical sau a membranelor amniotice, asfixia la naștere [4,5]; *factorii ce intervin în perioada perinatală*: encefalopatie hipoxico-ischemică, traumatisme obstetricale craniocerebrale, prematuritatea, dismaturitatea; *factorii postnatale*: acidoză, meningoencefalite, hemoragia intracraniană, septicemia neonatală, traumatismele craniene [5].

Forma cea mai comună de PC este cea spastică. Tabloul clinic al PC cu sindroame spastice se caracterizează prin semne de afectare a neuronului motor central. Caracterile principale sunt:

- Paralizia prin leziunea neuronului motor ocupă un teritoriu întins, dând naștere unei hemiplegii sau paraplegii.

- Mușchii paralizați în urma leziunii neuronului motor central sunt spastici. Spasticitatea se traduce prin rezistență la executarea mișcărilor pasive; contractura predomină la membrul superior pe mușchii flexori, iar la membrul inferior – pe mușchii extensori; atât la membrul superior, cât și la cel inferior contractura predomină asupra musculaturii distale.

- În contractura piramidală, rezistența întâmpinată la mobilizarea pasivă este redusă la începutul mișcării, apoi crește pe măsură ce mușchiul este întins; dacă cu toată această rezistență mărită se continuă mobilizarea pasivă, la un moment dat contractura cedează brusc, constituind fenomenul „lamei de briceag”.

- Contractura piramidală se însoțește de pareză, exagerarea reflexelor, clonus, semnul Babinski.

- Atrofiile musculare lipsesc sau sunt discrete [6].

Tabelul 3

Clasificarea PC

Tipul PC	Forma anatomică	Caracteristicile manifestărilor clinice
Spastică	Diplegie spastică	Afectarea celor patru membre, dar mai severă – a membrilor inferioare
	Tetraplegie	Afectarea egală, severă, a celor patru membre
	Hemiplegie	Afectarea unui hemicorp. În majoritatea cazurilor, extremitatea superioară este mai afectată decât cea inferioară
	Paraplegie	Afectarea membrilor inferioare. Forma pură este rară.
Dischinetică	Distonie	Tonusul muscular crescut
	Coreoatetoză	
Ataxică		
Atonic-astatică		
Mixtă		Asocierea a două sau trei tipuri de manifestări motorii

Hemiplegia cerebrală, conform datelor din literatură, se întâlnește în aproximativ 30% din PC. Se numește hemiplegie sindromul caracterizat prin pierderea motilității voluntare a unei jumătăți a corpului. Hemiplegia este datorată leziunii unilaterale a căii piramidale, la un nivel oarecare de-a lungul traiectului ei. Hemiplegia cerebrală reprezintă aproximativ 30% din PC (Arthuis, 1977; Menkes, 1995) [1, 6].

Hemiplegia cerebrală congenitală. În majoritatea cazurilor (60% din cazuri), este o hemiplegie congenitală datorată unei leziuni circulatorii de origine antenatală (Ponsot, 1998) [5]. La CT-scan, în emisfera afectată se constată o porencefalie de dimensiuni variabile, în teritoriul silvian sau hemiatrofie cortico-subcorticală, cu dilatație ventriculară unilaterală (Cohen și colab., 1981; Menkes, 1995; Lyon G, 1972) [6, 7]. Diagnosticul timpuriu nu este ușor. Există un interval liber de 4-8 luni între naștere și primele semne clinice; acest interval este rareori mai scurt și în mod excepțional – mai lung. De obicei, mama este aceea care remarcă devreme, la copil, la membrul superior, că mâna rămâne strânsă în pumn cu policele înăuntru. Copilul nu poate deschide mâna și n-o poate utiliza pentru apucarea unui obiect, iar brațul poate fi mai puțin mișcat. La examenul clinic se evidențiază hemiplegia, care predomină la membrul superior [6].

Hemiplegia spastică se caracterizează prin hipertonie musculară, exagerarea reflexelor osteotendinoase, prezența de sincinezii. Membrul inferior este contractat în extensie, cu piciorul în *ecvinism* sau în *varus ecvin*. Contractura predomină asupra musculaturii distale, musculatură care în stare normală se află în mai mare măsură sub controlul inervației voluntare decât musculatura proximală. Mușchii feței sunt în general neafecțați de contractură. La membrul superior contractura afectează mai ales adductorii brațului, flexorii antebrățului, flexorii degetelor și interosoșii. Tricepsul este adeseori hipoton. La membrul inferior, contractura afectează mai ales cvadricepsul și solearul. Mersul este caracteristic: membrul inferior cu genunchiul în extensie, cu piciorul în *varus ecvin*, descrie o mișcare de circumducție (mers cosit), în cursul mersului membrul inferior se menține rigid, nu se flectează din genunchi și participă în totalitate la mișcarea de circumducție. Paralizia este mai accentuată la membrul superior. La membrul inferior motilitatea este mai bine conservată. Sincineziiile (mișcări involuntare care apar în cursul execuției unor mișcări automate) constituie un simptom frecvent al hemiplegiei [1, 7].

În PC crizele convulsive parțiale cu simptomatologie elementară somatomotorie și crizele parțiale cu simptomatologie complexă-psiomotorie sunt frecvente (40-50% din cazuri). EEG evidențiază prezența

de anomalii iritative (vârfuri și vârfuri-undă) pe derivațiile emisferei lezate (opusă sediului hemiplegiei) [5,6].

Uneori se asociază deficit intelectual retardul mental, de obicei moderat, se asociază în 50-65% din cazurile de hemiplegie congenitală (Arthuis și colab., 1983; Aicardi și colab., 1972), tulburări de comportament (imaturitate, tulburări de atenție, hiperchinezie, regres psihic), tulburări de vorbire (dizartrie, dislexie), tulburări vizuale (hemianopsie, strabism, tulburări de refracție, atrofie optică, ambliopie) [7].

Hemiplegiile câștigate. Hemiplegiile acute câștigate survin în diverse circumstanțe (Arthuis și colab., 1983,1988; Menkes, 1995; Aicardi și colab., 1969; Clement, 1979; Gastaut și colab., 1957, Isler, 1971) [7]. Afectarea motorie este, de obicei, masivă; ea nu regresează decât parțial. Mersul este, de obicei, recuperat, dar persistă într-un grad variabil afectarea membrului superior. Prognosticul intelectual este mediu, instalarea crizelor epileptice este frecventă după un interval liber, ce variază de la câteva săptămâni la 3 ani [6].

Membrul superior este mai afectat decât membrul inferior. La membrul superior se constată flexia antebrățului în unghi drept pe braț, pronația antebrățului, flexia degetelor 4-5 ani. Mersul este spastic, digitigrad și legănat. Urcatul și coborâtul scărilor sunt dificile sau imposibile. Reflexele osteotendinoase sunt exagerate. Reflexul cutanat plantar este în extensie; reflexele arhaice pot persista până la 3-4 ani. Uneori se asociază tulburări senzoriale (strabism, nistagmus, atrofie optică) și de vorbire (dizartrie, bradilalie). Tulburările trofice sunt mai puțin accentuate decât în hemiplegia cerebrală infantilă. Dezvoltarea psihică este normală [5, 7].

O variantă a **diplegiei spastice** este *diplegia atonă*. Acest tip de PC nu este bine definit și bazele sale fiziopatologice nu sunt clare. Această terminologie este folosită la copiii mici cu „hipotonie” generalizată, cu reflexe osteotendinoase normale sau exagerate, dar cu tonusul muscular diminuat față de normal. Una dintre caracteristicile acestei entități este flexia coapselor, când copilul ținut de umeri este suspendat în poziție verticală (semnul Foerster). Ca manifestări asociate se notează: întârzierea motorie și retardul mental. Uneori se constată tulburări hipotalamice: adipozitate de tip hipofizar, febră centrală etc. Semnul Foerster poate fi prezent și la alți copii cu retard psihomotor, dar care nu au criteriile pentru PC. Diplegia atonă nu se constată la copiii mai mari, datorită maturității tonusului muscular cu vârsta și, de aceea, este necesară o reevaluare a acestei entități. Se recomandă utilizarea cu precauție a acestui termen de diagnostic (Low și Downey, 1984) [7].

Tetraplegia spastică se caracterizează prin spasticitatea celor 4 extremități aproape în același grad: membrele superioare și inferioare sunt afectate în egală măsură, dar poate exista o ușoară asimetrie. Cauzele tetraplegiei spastice sunt dominant prenatale (malformații ale SNC). Tetraplegia spastică reprezintă 5-10% din PC (Arthuis și colab., 1983; Ingram 1964; Menkes, 1995) [5].

În rarele cazuri în care membrele superioare sunt mai sever afectate decât membrele inferioare se folosește termenul de *hemiplegie dublă*, întârzierea psihică este marcată. Epilepsia se asociază frecvent. Crizele de opistonus sunt frecvente. Se asociază manifestări pseudobulbare (vorbire dificilă, dizartrică, sacadată), tulburări de deglutiție, mimică inexpressivă, râs, plâns spasmodic [1, 6, 7].

Sindroamele dischinetice sunt: atetoză dublă (coreoatetoză) și sindromul distonic. Aceste forme reprezintă 15-20% din PC [5,6]. Cauzele atetozii duble sunt, în principal, icterul nuclear și hipoxia. Profilaxia icterului nuclear prin exsangvinotransfuzie a dus în ultimii 20 de ani la scăderea până la aproape dispariția acestei entități. Cazurile excepționale de atetoză ce se mai întâlnesc se datorează hipoxiei perinatale. Substratul anatomopatologic al atetozii duble îl constituie starea marmoreană a striatului; sunt afectați nucleul caudat și putamenul, celulele nervoase fiind înlocuite cu țesut glial, cicatriceal [4].

Clinic, mișcările atetozice sunt lente, având un caracter tonic, de amplitudine mică, necoordonate, fără scop, cu tendință la repetare stereotipă, vermiculare, ondulante, predomină la segmentele distale (în special la degetele de la mână, rar interesând brațul, antebrațul, umărul). La față, gura se deschide și se închide ritmic, limba este scoasă în afară, ochii plafonează și apoi coboară; se constată diverse grimase ale feței, care nu sunt expresia unei stări psihice deosebite. Mișcările atetozice afectează și mușchii gâtului, și ai toracelui. Dischinezia mușchilor limbii, faringelui, laringelui poate determina disfagie și dizartrie. Mișcările atetozice sunt exagerate de efortul fizic și emoții, diminuate de decubit și dispar de obicei în somn. Cu timpul, apar deformații permanente ale extremităților atetozice (degete în baionetă). Uneori se asociază mișcări coreice, realizând tabloul de coreoatetoză. Întârzierea psihică este frecventă, tonusul muscular este normal sau diminuat. Fenomenul "lamei de briceag" și fenomenul de „elasticitate” sunt absente, reflexele osteotendinoase și reflexul cutanat plantar sunt normale. Se constată: creșterea anormală a tonusului muscular, cu accese de rigiditate de decerebrare, produse de mișcările voluntare sau de situațiile de stres (stimuli optici sau acustici intenși), urmate de

relaxare musculară; reflexele arhaice (Moro, reflexele tonice cervicale) se păstrează; asocierea unor mișcări hiperchinetice atetozice; absența, de obicei, a semnelor piramidale; intelectul este de obicei normal [2,4,6].

Sindroame ataxice. Ataxia cerebeloasă congenitală reprezintă 10-15% din PC (Clement și colab., 1984). Etiologia este dominată de cauzele prenatale. Factorii genetici sunt importanți în raport cu alte tipuri de PC [6,7].

Clinic se constată incapacitatea de coordonare a mișcărilor voluntare (semne de disinergie cerebeloasă): mers cu baza largă de susținere, uneori cu brațele îndepărtate de corp, cu aspect „ebrios” și titubant; hipermetrie, adiadocochinezie, tremurătură intențională, asinergie. Vorbirea este lentă, sacadată, uneori explozivă. Tonusul muscular este diminuat (hipotonie evidențiată prin amplitudinea exagerată a mișcărilor pasive). Reflexele rotulienne sunt pendulare; scrisul este tulburat ca urmare a hipermetriei, adiadocochineziei și tremurăturii intenționale. CT cerebrală evidențiază hipoplazia cerebelului. Recurente, problemele de alimentație și tulburările de comportament și afective, în general, cu cât sunt mai multe membre afectate, cu atât sunt mai accentuate gradul de spasticitate și riscul de asociere a altor anomalii și a deficitelor cognitive. Aproximativ 2/3 din copiii cu PC au retard mental. Printre cei cu intelect normal, mulți au anomalii de percepție, care scad capacitatea de învățare. Evoluția este corelată în parte cu topografia leziunilor cerebrale [5, 6].

Principiu de tratament al copiilor cu diferite forme de PC va include: terapie medicamentoasă (medicația decontracturantă, anticonvulsivantă, rebozantă a SNC, trofice musculare, combaterea și prevenirea convulsiilor, malnutriției, combaterea hipersalivației, medicația antireflux gastroesofagian, prevenirea și tratamentul constipației, tratamentul deficitelor senzoriale; 2) tratamentul anomaliilor de tonus și postură, în acest context se înscriu terapia ocupațională și terapia fizică; 3) terapia de ameliorare a comunicării, se inițiază terapia de dezvoltare a limbajului și vorbirii. Tratamentul ține de o abordare multidisciplinară: pacient – familie, coordonator neurolog, kinetoterapeut, ortoped, asistent medico-social, psiholog, logoped [6].

Concluzii

1. PC formele spastice sunt cele mai frecvente. În cadrul sindroamelor spastice se disting: tetraplegia spastică (32,9%), hemiplegia spastică (26,3%), paraplegia spastică (22,4%), diplegia spastică (18,4%).
2. Manifestările clinice inserate în PC asociază retard motor cu alte tulburări neurologice: deficite neuropsihice, verbale, epilepsie (în peste 50% cazuri).

3. Copiii suspectați pentru PC vor fi investigați prin examene clinico-neurologice complexe și examene imagistice, pentru confirmarea unui diagnostic corect și efectuarea diagnosticului diferențiat.

Bibliografie

1. Aicardi J. et al., *Disease of the nervous system in childhood*, Oxford, Mackeithh Press, 1992; 1-69.
2. John H. Menkes, *Textbook of child neurology*, 1990; 797-815.
3. Popescu V. et al., *Paraliziile cerebrale (II)*, Viața Medicală, 1994; 12:224-229.
4. Popescu V. et al., *Paraliziile cerebrale*, *Pediatria*, 1996; 1(3):49-67.
5. Popescu V., *Neurologie Pediatrică*, 2001; 1: 528-613.
6. Nelson K., *Antacadents of cerebral palsy*, 1986; 1:354-356.
7. Volpe J., *Neurology of newborn*, 1995; 1:262-267.

Rezumat

Acest articol evidențiază frecvența și varietatea clinică a paraliziilor cerebrale, formele spastice. Conform datelor obținute, s-a confirmat faptul că cele mai frecvente printre paraliziile cerebrale (PC) întâlnite la copii sunt formele spastice, iar printre formele spastice – tetraplegia spastică (32,9%) și hemiplegia spastică (26,3%). Este important să se cunoască că pentru diagnosticul corect al PC vor fi evaluate achizițiile psihomotorii ale copilului și vor fi efectuate investigațiile neuroimagistice: neurosonografia, electroencefalografia, tomografia computerizată și rezonanță magnetică nucleară cerebrală.

Summary

This article shows the frequency and variety of clinical spastic forms in cerebral palsy. According to the study it was confirmed that the most commonly found among the spastic forms in cerebral palsy are spastic tetraplegia (32,9%) and spastic hemiplegia (26,3%). It is important to know that the correct diagnosis of cerebral palsy, will be assessed the psychomotor ability deficits of the child and will be carried out such neuroimaging investigations as : neurosonography, electroencephalography, computed tomography and magnetic resonance imaging.

Резюме

В этой статье подчеркивается частота и разнообразие клинических форм церебрального паралича. По данным исследования подтвердилось, что одним из наиболее распространенных форм ДЦП являются спастические формы, среди них: спастическая тетраплегия (32,9%) и спастическая гемиплегия (26,3%). Для подтверждения правильного диагноза ДЦП необходимо провести оценку нейropsychического и моторного развития ребенка, так же и параклиническое обследование: нейросонография, электроэнцефалография, церебральная томография и ядерный магнитный церебральный резонанс.

OPORTUNITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL CEFALEELOR LA COPIL ȘI ADOLESCENT

Svetlana Hadjiu, dr. în med., conf. univ.,
Angela Jelihovschi, Elena Rusu,
Rodica Bubușca, medici-rezidenți,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Cefaleea survine la copii și adolescenți din ce în ce mai frecvent și poate avea un impact semnificativ în viață atât a copiilor, cât și a părinților lor. Progresul recent în recunoașterea diagnosticului, epidemiologiei și tratamentului cefaleei la copii a dat rezultate importante în stabilirea unei calități mai bune a vieții acestora. Cefaleea continuă să rămână un diagnostic deseori omis și netratat corect, având ca rezultat progresarea bolii. Această maladie poate avea un impact negativ asupra vieții copilului și a performanțelor lui școlare, la fel și asupra relațiilor cu familia și semenii lui [1].

Aproximativ 40-70% din copii suferă ocazional de cefalee [2]. Ratele de incidență a cefaleei în general sunt: 3-8% – sub vârsta de 3 ani; 20% – sub vârsta de 5 ani; 37-52% – sub 7 ani; 57-82% – la vârsta cuprinsă între 7 și 15 ani [2, 3]. Datele contemporane arată că înainte de pubertate sunt mai frecvent afectați băieții, iar după pubertate sunt mai des afectate fetele [3].

Scopul studiului a fost aprecierea manifestărilor clinice pentru identificarea tipurilor de cefalee la copii și adolescenți.

Pentru aprecierea obiectivelor s-au trasat următoarele sarcini:

1. Stabilirea principalelor manifestări clinice ale cefaleelor.
2. Identificarea formelor de cefalee cel mai des întâlnite la copii.
3. Evidențierea metodelor paraclinice utile în stabilirea diagnosticului.

Materiale și metode

În studiu au fost investigați 54 de copii cu cefalee, cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani, care au fost investigați în secțiile de neurologie ale IMSP ICȘDOSMC. Studiul a fost realizat pe parcursul anului 2011. Examenul neurologic complex a fost efectuat în clinica neuropediatrică. Au fost făcute teste de laborator, oftalmoscopia, Echo-EG, EEG, Dopplerografia vaselor cerebrale, TC și RMN cerebrală. Studiul s-a bazat în principal pe semnele clinice, precum și rezultatele examenelor paraclinice efectuate.

Pentru stabilirea diagnosticului de cefalee și a

tipurilor ei, am folosit un **chestionar** în evaluarea patternului temporal și a formelor clinice prezente la pacient [3].

Conform Clasificării Internaționale (2004), cefaleea se clasifică în cefalee primară (migrena și formele ei, cefaleea de tip tensional, cefaleea cluster și alte cefalalgii trigeminal vegetative etc.) și secundară (posttraumatică, atribuită patologiilor vasculare, infecțiilor, afecțiunilor intracraniene nevasculare; atribuită unei substanțe sau sevrajului acesteia, dereglărilor homeostazice, maladiei psihiatrice etc.), și alte nevralgii craniene.

Tabelul 1

Formele de cefalee diagnosticate în studiu

Tipurile de cefalee	Nr. pacienți (%)
Migrena episodică	2(4%)
Migrena cronică	3(6%)
Migrena abdominală	2(4%)
Vertijul paroxistic benign al copilăriei	1(2%)
Torticolis paroxistic benign	1(2%)
Cefaleea tip tensional episodică	2(4%)
Cefaleea tip tensional cronică	3(6%)
Cefaleea posttraumatică cronică	28(51%)
Cefaleea vasculară	12(21%)

Conform datelor studiului expuse în *tabelul 1*, s-a confirmat că una dintre cele mai frecvente forme de cefalee a fost cea secundară, atribuită traumei craniene sau cervicale (date din anamneză). 28 de pacienți au prezentat cefalee secundară, ceea ce reprezintă 51% din lotul total de studiu. La 12 copii cu cefalee secundară problemele au fost datorate patologiei vasculare, ceea ce constituie 21% din totalul celor evaluați. Au fost înregistrați 6 pacienți cu cefalee cronică (cu migrenă – 3, cu cefalee de tip tensional - 3), ceea ce a constituit 6% din lotul de studiu. Cefaleea episodică (întâlnită în studiul nostru în 4% din cazuri) este reprezentată în Clasificarea Internațională (2004) sub formă de migrenă, cefalee de tip tensional. Fiecare dintre aceste subforme s-au întâlnit în câte 2 cazuri. Cu migrenă abdominală au fost diagnosticați 2 pacienți (4% din cazuri). Vertijul paroxistic benign al copilăriei și torticolisul paroxistic benign s-au întâlnit ambele în câte 2 cazuri fiecare (2%).

Conform datelor studiului expuse în *tabelul 2*, modificările oftalmoscopice s-au întâlnit la pacienții cu migrenă cronică, cefalee de tip tensional cronică, cefalee vasculară și cefalee posttraumatică. Pe traseul EEG au fost înregistrate modificări ale activității bioelectrice ale creierului de tip iritativ, care sunt caracteristice pentru migrena abdominală și cefaleea vasculară. La examenul prin Dopplerografia vaselor cerebrale au fost evidențiate modificări de flux sang-

vin în cazul cefaleelor secundare atribuite patologiei vasculare.

Datele obținute în urma investigațiilor paraclinice au permis aprecierea originii cefaleei și efectuarea diagnosticului diferențial cu cefaleele secundare, care prezintă doar simptom al unor procese intracerebrale. Este cunoscut faptul că cefaleele maschează uneori procesele expansive intracerebrale. Acesta este un motiv important pentru ca în fiecare caz de cefalee prelungită, originea căreia nu este cunoscută, să se efectueze examenul prin RMN cerebral. Astfel, în rezultatul investigațiilor efectuate, s-a confirmat că diagnosticul cefaleei se bazează pe interogatoriul pacientului și părinților acestuia pentru colectarea corectă a anamnezei și depistarea simptomelor clinice, care caracterizează diversele forme de cefalee.

Discuții

În stabilirea diagnosticului de cefalee se folosesc criteriile din Ediția a II-a „Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice” (ICHD-II) [4]. Clasificarea dată împarte cefaleele conform etiologiei în primare și secundare. Cefaleele primare sunt cele atribuite unor dereglări neurologice de bază. Acestea includ: migrena, cefaleea de tip tensional, cefaleea cluster și alte cefalalgii trigeminal vegetative. Cefaleele secundare sunt direct atribuite altor afecțiuni (traumatisme, patologie vasculară, afecțiuni intracraniene nevasculare, substanțe sau sevrajului acesteia, dereglărilor homeostazice, afecțiunii craniului, gâtului, ochilor, urechilor, nasului, sinusurilor, dinților, gurii, altor structuri; maladiei psihiatrice) [1].

1. Cefaleele primare**Migrena și alte manifestări migrenoase la copii.**

Incidența migrenei este de 1%-3% la vârsta de 7 ani; 4%-11% la vârsta de 7-15 ani. Uneori migrena la copii este similară cu cea a adultului, însă are și unele particularități. La copil atacul migrenos este mai scurt decât la adult, durata atacului poate fi o oră și mai puțin. Cefaleea este frecvent fronto-temporală, bilaterală (2/3 cazuri). Somnul foarte frecvent stopează criza. Aura vizuală este frecvent prezentă. Deseori migrena are un pattern evolutiv cronic, această transformare poate avea loc în medie în termen de 2 ani. Studiile din ultimii ani au confirmat faptul că în perioada copilăriei pot să apară două fenomene majore ale migrenei: fie separate atacurile de migrenă, fie ca precursori ai migrenei [2]. În studiul nostru migrena episodică a fost evaluată la 2 pacienți (4%). Caracteristicile cefaleei au fost: durerea localizată frontal bilateral, tipul durerii pulsatile, intensitate medie, fenomenele cel mai des asociate au fost: greața, voma, fotofobia. Factori liniștitori sunt repausul, somnul. Frecvența durerii de cap – 2-3 ori pe lună. Durata – de la 30 minute până la 2 ore.

Tabelul 2

Metodele paraclinice utilizate pentru stabilirea diagnosticului de cefalee

Formele cefaleelor	Teste de laborator	Oftalmo-scopia	Echo-EG	EEG	Doppler al vas. cerebrale	TC cerebrală	RMN cerebrală
Migrena episodică	Examen sumar al sângelui, urinei, examen biochimic complex	Desen vascular normal	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
Migrena cronică	Fără modificări patologice	Congestie venoasă moderată	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
Migrena abdominală	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Activitate iritativă în unele zone.	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
Vertijul paroxistic benign al copilăriei	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
Torticolis paroxistic benign	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
Cefaleea tip tensional episodică	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
Cefaleea tip tensional cronică	Fără modificări patologice	Congestie venoasă moderată	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
Cefaleea posttraumatică cronică	Fără modificări patologice	Venulele discret dilatate	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
Cefaleea vasculară	Fără modificări patologice	Venulele discret dilatate	Fără modificări patologice	Activitate iritativă în unele zone	Asimetria fluxului sangvin pe st/dr.	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice

Migrena cronică la copii are o prevalență de 0,2-0,9%. Abuzul medicamentos este excepțional de rar întâlnit în rândurile copiilor, după părerea mai multor autori, în procesul de cronicizare joacă un rol major factorul psihic și tulburările psihopatologice [2]. În studiul nostru migrena cronică a fost evaluată la 3 pacienți (6%). Caracteristicile cefaleei au fost: durerea localizată frontal-temporal bilateral, tipul durerii pulsatil, frigere, intensitate medie-severă; fenomenele cel mai des asociate au fost: greața, voma, fotofobia. Factor liniștitor e odihna. Frecvența durerii de cap – 2-3 ori/săptămână. Durata – de la 2 ore până la 4 ore.

Sindroamele periodice infantile precursorale migrenei includ:

• **Voma ciclică.** Este o stare specială, ce se manifestă în copilărie, cu perioade absolut normale între episoadele de vomă. Se caracterizează prin accese

explozive de vomă cu debut brusc, mai frecvent în timpul nopții sau dimineața devreme, accesele se pot repeta la ficale 10-15 minute, asociindu-se cu greață, eructații, pirozis, dureri abdominale, stări de letargie, anorexie, paloare, ce au o rezoluție rapidă. Media de debut este de 5 ani și dispăre în majoritatea cazurilor la vârsta de 10 ani. Aproximativ 40% din acești pacienți au cefalee în timpul crizelor, iar 82% dintre ei au antecedente familiale de migrenă. La 27% din acești pacienți boala progresează cu vârsta în migrena adultului [2].

• **Migrena abdominală.** Durerea abdominală ciclică este un fenomen complex, care poate avea loc la sugari, copii și mai rar – la adolescenți și maturi. Durerea este de obicei severă și poate perturba activitățile cotidiene. Între atacuri copiii sunt practic sănătoși. Paloarea tegumentelor este însoțită de cearcăne sub

ochi, la unii pacienți este prezentă hiperemia. La majoritatea dintre ei se va dezvolta cefaleea migrenoasă pe parcursul vieții [2].

În studiul nostru migrena abdominală a fost evaluată la 2 pacienți (4%). Caracteristicile durerii au fost durerea localizată abdominal, greu de distins locul concret, tipul durerii surdă, chinuitoare, intensitate medie-severă, fenomenele cel mai des asociate au fost greața, voma, paliditatea. Frecvența durerii de cap – 1 dată pe lună. Durata – de la 1 oră până la 5 ore.

• **Vertijul paroxistic benign al copilăriei.** Manifestarea tipică este apariția unui atac de vertij fără semne prevestitoare și fără un factor provocator. Durerea poate fi de la câteva secunde până la câteva ore. Concomitent pacientul devine palid, transpiră, are vărsături, nistagmus. Vârsta de debut este primii 4 ani de viață. Ulterior se va transforma în cele mai multe cazuri în migrena adultului [2].

În studiul nostru vertijul paroxistic benign al copilăriei a fost evaluat la un pacient (2%). Caracteristicile vertijului au fost: atacuri de vertij apărute spontan, fără careva factori prevestitori, cu durata de la 5 minute la 1 oră, frecvența – 5 ori pe an, fenomenele asociate au fost greața, paliditatea, voma, transpirațiile. Durata bolii – 2 ani. Debutul – bolii la vârsta de 5 ani.

• **Hemiplegia alternantă a copilăriei.** Este considerată o afecțiune eterogenă, care aparține bolilor neurodegenerative. Debutul este până la 18 luni, caracterizat prin atacuri recurente de hemiplegie alternantă între două părți ale corpului. Observațiile clinice au sugerat o relație cu migrena [2].

• **Torticolis paroxistic benign.** În timpul torticolisului încercarea de a readuce capul copilului pe linia mediană întâmpină o anumită rezistență, dar care poate fi depășită. Experții consideră că ea poate evolua ulterior în vertij paroxistic benign sau într-o posibilă variantă a migrenei [2]. În lucrare a fost evaluat un singur pacient cu maladia dată, ceea ce constituie 2%. Maladia se caracterizează prin apariția unor episoade recurente de deviere a capului într-o parte, care se remit spontan după fiecare o minută, durata acceselor poate fi 24 de ore, cu frecvența de un acces la 3 luni. Debutul bolii a fost după primul an de viață, durata bolii constituie 4 ani, cu tendință evidentă de rărire a atacurilor.

Cefaleea de tip tensional. Incidența acesteia diferă mult – conform mai multor date internaționale, între 11% și 72,8% [5-9]. Elementul-cheie în stabilirea diagnosticului este absența caracteristicilor clinice ale atacului migrenos. Conform „ICHD-II-2004”, cefaleea de tip tensional se împarte în: rară (se întâlnește mai puțin de o dată în lună); frecventă (mai mult de

1 dată/lună, dar nu mai puțin de 15 ori/lună); cronică (mai mult de 15 ori/lună). Într-un studiu efectuat de Gallai s-a constatat că din 244 de copii cu cefalee tip tensional, 52% aveau cefalee episodice, 16%–cronică și 33% nu corespundeau criteriilor clasificării [10].

Manifestările clinice la copiii cu cefalee de tip tensional sunt aceleași ca la maturi, cu unele particularități [11-13]. Durata accesului poate varia de la 5 la 30 minute, maximum 48 de ore. Localizarea durerii cel mai des este bilaterală [14]. Tipul durerii este cel mai des sub formă de presiune și severitate medie. Durerea abdominală, greața, voma, vertijul, dereglările vizuale, transpirațiile, fotofobia sunt foarte rar descrise de acești pacienți [3].

În studiul nostru cefaleea de tip tensional episodică a fost evaluată la 2 pacienți (4%). Caracteristicile cefaleei au fost: durerea localizată fronto-occipital bilateral, tipul durerii – sub formă de presiune, intensitate ușoară-medie, fenomenul cel mai des asociat a fost greața. Factori liniștitori sunt repausul, somnul. Frecvența durerii de cap – 3-4 ori/ lună. Durata – de la 30 minute până la 1 oră.

Cefaleea de tip tensional cronică a fost evaluată la 3 pacienți (6%). Caracteristicile cefaleei au fost: durerea localizată fronto-occipital bilateral, tipul durerii – sub formă de presiune, intensitate medie, fenomenele cel mai des asociate au fost greața, oboseala. Factor liniștitor este repausul. Frecvența durerii de cap – 3-4 ori/ săptămână. Durata – de la 4 până la 8 ore.

Cefaleea cronică zilnică. Mulți adolescenți descriu prezența cefaleei zilnic sau aproape zilnic, cronică, neremitentă, neprogresivă. Acest tip de cefalee trebuie să aibă un istoric de cel puțin 4 luni, cu o intensitate de cel puțin 15 zile/lună și durată de cel puțin 4 ore/zi. Prevalența ei este estimată la circa 1% în rândurile adolescenților. Calitatea vieții acestor pacienți este foarte mult afectată prin: absențe la școală, absențe la activități școlare, disconfort familial. Sunt 4 tipuri de cefalee cronică: migrena cronică, cefaleea de tip tensional cronică, cefaleea persistentă de novo și hemicrania continuă. Primele două entități se dezvoltă din cefaleele respective episodice, cefaleea persistentă de novo este unicul tip de cefalee care are un debut brutal sever fără un istoric oarecare, dar persistă săptămâni/luni. Și hemicrania continuă nu este comună copiilor și reprezintă o variantă a cefaleei cluster cu durere de cap continuă, unilaterală cu lacrimație, rinoree, unoeri ptoză [3,15].

Cefaleea cluster. Cu o incidență de 0.1-0.9% în populația generală, cefaleea cluster nu este specifică copiilor [16]. Incidența acesteia la copii este estimată la 0.1%. Într-un studiu din Scandinavia s-a constatat prezența ei la 0.09% din copiii de 18 ani [17]. Deseori descrisă ca o durere de cap săcâitoare, cefaleea

cluster este întotdeauna localizată unilateral, cel mai des în regiunea temporală sau periorbitală. În contrast cu migrena, cefaleea cluster nu este bilaterală și nu-și schimbă sediul în decursul unui acces cefalalgic. Ea poate fi însoțită de rinoreea ipsilaterală și congestie nazală [18]. Accesurile sunt relativ scurte, de la 15 minute la 3 ore, nu mai mult. Deseori ea continuă în formă de cicluri, care durează de la săptămâni până la luni de zile, cu perioade libere între cicluri de la 6 luni până la 2 ani [15].

Hemicrania paroxismală. Este rar întâlnită, cu o prevalență de 0.021% [19]. În general, ea începe să se dezvolte în adolescență, continuând în decada a III-a a vieții. Acelese sunt scurte, unilaterale, intensitatea severă, localizate supraorbital, temporal, pot fi de la 5-6 până la 30 accese în zi, care durează de la 2 la 45 de minute [15].

Cefaleea nevralgiformă unilaterală de scurtă durată, cu injectare conjunctivală și lăcrimare – SUNCT. Deși considerată o patologie a vârstei adulte, SUNCT a fost descrisă și la copii, iar publicații recente au menționat și cazuri de SUNCT familial. Atacurile sunt de scurtă durată, unilaterale, localizate orbital, periorbital, frontal și temporal. Are un debut insidios, sub formă de înțepătură, asociată de manifestări vegetative craniene ipsilaterale, lăcrimare și injectare conjunctivală [2]. Durerea este severă, cu durata accesului de la 5 la 250 de secunde [20].

2. Cefaleele secundare sunt împărțite conform patternului temporal în 5 tipuri.

a) Cefaleele acute pot fi netraumatice, ca urmare a rupturii unui anevrism sau altă malformație vasculară, ruptura unui vas de către o tumoră cerebrală. Ele sunt însoțite cel mai des de înrăutățirea bruscă a conștiinței, semne neurologice de focar. Necesită de urgență efectuarea unei TC cerebrale. Cele traumatice sunt întâlnite cel mai des. Ele la fel se clasifică în acute (cele care apar până la 3 luni după traumă) și cronice (mai mult de 3 luni după traumă). În cele acute cefaleea este severă, însoțită în cele mai dese cazuri de alterarea stării de conștiință, confuzie, dereglări de limbaj, agitație. În cele cronice, cefaleea este însoțită de manifestările postcontuzionale [3].

b) Cefaleele acute-recurente implică atacuri cefalalgice însoțite de intervale libere între ele. Deseori sunt atribuite sindroamelor epileptice de ex., epilepsia benignă occipitală), encefalopatiilor mitocondriale [3].

c) Cefaleele cronic progresive. Este durerea de cap care crește cu timpul în frecvență și intensitate. Sunt cel mai des cauzate de schimbarea presiunii intracraniene. Cefaleea matinală poate fi cauzată de edemul produs de unele leziuni intracraniene. Cea nocturnă sau grețurile de dimineață pot fi cauzate de

creșterea presiunii intracraniene (de ex., de către o tumoră) [3].

În studiul nostru cefaleea secundară atribuită traumei craniene sau cervicale (în anamneză) a fost evaluată la 28 pacienți (51%). Caracteristicile cefaleei au fost: durerea localizată fronto-occipital, sediul durerii cel mai des unilateral, tipul dureri – sub formă de lovitură, frigere; intensitate medie, uneori severă, fenomenele cel mai des asociate au fost greața, indispoziția, oboseala. Factorul liniștitor este repausul, însă pacienții cel mai des apelează la medicamente. Frecvența durerii de cap – 2-3 ori/ săptămână. Durata – de la 30 minute până la 12 ore.

În studiu cefaleea secundară atribuită patologiei vasculare a fost evaluată la 12 pacienți (21%). Caracteristicile cefaleei au fost: durerea localizată fronto-occipital bilateral, tipul durerii sub formă de frigere, intensitate medie, fenomenele cel mai des asociate au fost: vertij, amețeli, greață. Factori liniștitori sunt poziția de decubit dorsal, calmarea, odihna. Frecvența durerii de cap – 3ori/săptămână. Durata – de la 30 minute până la 4-5 ore.

Cocluzii

1. Cefaleea este un simptom comun multor probleme pediatrice.

2. Frecvența cefaleei primare este mai înaltă la copiii cu vârsta cuprinsă între 14 și 17 ani.

3. Cefaleele secundare atribuite unor nozologii clinice (ca traumatismul cranian /cervical, patologia vasculară) sunt cele mai frecvente forme de cefalee întâlnite în studiu, cu incidența mai înaltă între 4 și 9 ani.

4. Raportul fetei/băieți a constituit 38/16, ceea ce arată prevalența sexului feminin asupra celui masculin în cazul cefaleelor.

5. Caracteristicile durerii de cap în toate tipurile de cefalee examinate în studiu sunt foarte apropiate de cele descrise de sursele internaționale.

6. Investigațiile paraclinice au un rol, deseori, secundar în determinarea tipului de cefalee, un rol major este atribuit manifestărilor clinice descrise de pacient.

7. Pentru evaluarea diagnosticului este importantă monitorizarea oftalmoscopică, dopplerografia vaselor cerebrale, EEG, dar pentru stabilirea diagnosticului diferențial rolul majori se atribuie TC și RMN cerebrale.

Bibliografie

1. Hersey A.D., Winner P., Kabbouche M.A., Powers S.W., *Headaches*, Curr. Opin. Pediatrics Dec; 19(6): 663-669.
2. Moldovanu I., David W., Dodick, Odobescu S., *Cefaleele, durerile faciale și cervicale*. Chișinău, 2007.

3. Donald W. Lewis, *Headaches in Children and Adolescents* Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care 37 (6): 2007; 207-246.
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*: 2nd edition. Cephalalgia, 2004;24(1):9-160.
5. Ayatollahi S.M.T., Moradi F., Ayatollahi S.A.R., *Prevalence of migraine and tension-type headache in adolescent girls of Shiraz (Southern Iran)*, Headache, 2002;42:287-290.
6. Deleu D., Mushtaq K., Tariq A., *Prevalence and clinical characteristics of headache in a rural community in Oman*. Headache, 2002;42:963-971.
7. Gladstein J., Holden W., *Chronic daily headache in children and adolescents: a 2-year prospective study*. Headache, 1996;36:349-351.
8. Barea L., Tannhauser M., Rotta N., *An epidemiological study of headache among children and adolescents in southern Brazil*, Cephalalgia, 1996;16:545-549.
9. Zwart J., Dyb G., Holmen T. et al., *The prevalence of migraine and tension-type headache among adolescents in Norway*, Cephalalgia, 2004;24:373-379.
10. Gallai V., Sarchielli P., Carboni F., Benedetti P., Mastropaolo C., Puca F., *Applicability of the 1988 IHS criteria to headache patients under the age of 18 years attending 21 Italian headache clinics*. Juvenile, Headache, Collaborative Study Group. Headache 1995;35:146-453.
11. Wober-Bingol C., Wober C., Wagner-Ennsgraber C. et al., *I.H.S. for migraine and tension-type headache in children and adolescents*, Headache, 1996;36:231-238.
12. Aromaa M., Sillanpaa M., Rautava P., Helenius H., *Childhood headache at school entry*, Neurology, 1998;50:1729-1736.
13. Anttila P., Sourander A., Metsahonkala L. et al., *Psychiatric symptoms in children with primary headache*. J. Am. Acad. Child. Adol. Psychiatry, 2004;43:412-419.
14. Bille B., *Migraine in childhood and its prognosis*, Cephalalgia, 1981;1:71-75.
15. Donald W. Lewis, Yeisid F. Gozzo, Marc T. Avner, MD. *The „other”, Primary H. in C. and Adolescents*, Ped. Neurol., 2005, 33, (5): November, 303-313.
16. Lampl C., *Childhood-onset cluster headache*, Pediatr. Neurol. 2002;27:138-140.
17. Ekbohm K., Ahlborn B., Schele R., *Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18*. Headache, 1978;18:9-19.
18. Freitag F., *Cluster headache*, Prim Care, 2004;31:313-329.
19. Pareja J., Sjaastad O., *SUNCT syndrome: A clinical review*, Headache, 1997;37:195-202.

Rezumat

Cefaleea este o problemă în creștere în rândurile copiilor și adolescenților. În această lucrare am analizat un lot de 54 de pacienți cu diferite tipuri de cefalee, cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani. Au fost evaluate atât cefaleele primare (migrena, cefaleea de tip tensional etc.), cât și cele secundare (atribuite unor cauze preexistente). Copiii au

fost evaluați conform manifestărilor clinice și paraclinice. Studiul a arătat cert că cefaleea secundară, atribuită unor nosologii clinice (ca traumatismul cranian/cervical, patologia vasculară), predomină evident în rândurile copiilor și adolescenților, cefaleea primară ocupând un loc secundar.

Summary

Headache is a growing problem among children and young people. In this paper I have examined a lot of 54 patients with different types of headache aged 5-18 years. Have been assessed both types of headaches: primary (migraine, tension-type headache, etc.) and secondary (attributed to pre-existing causes). The children were assessed according to the clinical and paraclinical manifestations. The study showed clearly that a secondary headache attributed to clinical nosologies (cranial/cervical trauma, vascular pathology) is evident among children and young people but primary headache is secondary.

Резюме

Среди детей и молодых людей головная боль представляет собой растущую проблему. В данном исследовании находилось под наблюдением 54 пациентов с различными типами головной боли, в возрасте от 5 до 18 лет. Были оценены как первичные (типа мигрени), так и вторичные головные боли. Оценка проводилась в соответствии с клиническими и параклиническими проявлениями. В работе подтверждено, что вторичная головная боль, относящаяся к разным клиническим нозологиям (как кранио-цервикальные травмы, сосудистая патология) встречаются чаще среди детей и молодых людей.

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE LA COPII CU DEFORMAȚII CRANIENE

Anastasia Railean, Diana Paşa, Ecaterina Chele, rezidenți, *Ion Iliciuc*, dr. hab.
în med., prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
IMSP ICȘDOSMC

Actualitatea temei

Analiza structurii morbidității neurologice la copiii din RM evidențiază faptul că morbiditatea și invaliditatea neurologică sunt dictate în 30% cazuri de creierul preafectat, în 60% – de leziunile intranatale și în 10% cazuri – de acțiunea lezantă a factorilor sociali [1, 2, 3, 9].

În contextul malformațiilor congenitale (craniostenozele sindromale), marea varietate ne noxe cu leziune cerebrală sau extracerebrală pun în evidență patologia nocivă somatică cronică a mamei – în 43%, patologia urogenitală – în 56%, în 60% – IVRA în

timpul sarcinii, gestozele – 65%, eminența de avort - 66% [4–8].

Actualmente în uzul curent al diagnosticului neurologic au intrat rezonanța magnetică, dopplerograma transcerebrală, explorarea cu izotopi radioactivi a vaselor cerebrale (intra- și extracraniene), EMG cu potențiale evocate, EEG topografică etc. S-a acumulat o bogată experiență în domeniul diagnosticului prenatal și în neuroimnologie, au fost elaborate metode bazate pe principii noi de studiu al sistemului opiaceu în diverse patologii ale SNC la copii.

Progresele științelor medicale din ultimii ani în domeniul tehnicii de diagnostic au reformulat concepțiile procesului de recuperare a acestor copii cu complicații secundare neurologice și psihologice de origine perinatală ori genetică, începând cu perioada neonatală, și au revizuit diagnosticul timpuriu și posibilele căi de reabilitare clinică.

Rezultatele exploarării sus-menționate au permis o mai bună definire și clasificare a plagiocefaleelor de poziție și craniostenozelor, creând condiții reale pentru adoptarea la scara internațională prin înlocuirea acestora cu nomenclatura și clasificările elaborate de către comisiile de experți ale OMS.

Astfel, analizând mecanismele complicațiilor neurologice secundare ale plagiocefaleelor de poziție și craniostenozelor în contextul acțiunii factorilor lezanți asupra SNC la copii, în primul rând putem evidenția varietatea lor multisistemică. Unii dintre acești factori lezanți sunt recunoscuți fundamentali, iar prin posibilitatea de a declanșa și accentua acțiunea factorilor fundamentali, alții se consideră favorizanți, survenind, de altfel, cu rol agravant.

Scopul studiului a fost evaluarea dereglărilor neuropatologice la copiii cu manifestări clinice ale mal-

formațiilor cranio-faciale în abordarea tratamentului și recuperării sociale.

Obiectivele studiului

1. Studiul rolului factorilor de risc (perinatali și ereditari) în debutul manifestărilor clinice ale malformațiilor cranio-faciale la copii.

2. Evidențierea formelor de manifestare clinică a malformațiilor cranio-faciale în perioada nou-născutului și sugarului și a dezvoltării complicațiilor neurologice la copii.

3. Analiza procesului de recuperare cu căști pasive a copiilor cu deformații plagiocefalice și a craniostenozelor la sugari.

Materiale și metode

Analiza retrospectivă și prospectivă a 32 de nou-născuți și 44 de sugari în perioada 2009-2011 în secția neuropsihiatrie și chirurgie a nou-născutului în IMSP ICȘDOSM și C.

Examenul clinico-anamnestic neurologic aprofundat (evidențierea polimorfismului clinic-simptomului / sindromului de bază, complicații și maladiile concomitente) al copilului cu deformații cranio-faciale. Examenul imagistic prin rezonanța magnetică cerebrală pentru evidențierea celei mai severe complicații a plagiocefaleei în perioada timpurie ca craniostenoză.

Rezultate obținute și discuții

Examenul neurologic la 32 de nou-născuți și 44 de sugari cu deformarea craniului (plagiocefalee poziționale), consecințele cărora pot varia de la simple deformații estetice cu dizabilități funcționale până la invaliditate neurologică severă, evidențiază variații ale incidenței și prevalenței în funcție de vârstă (*tabelul 1*).

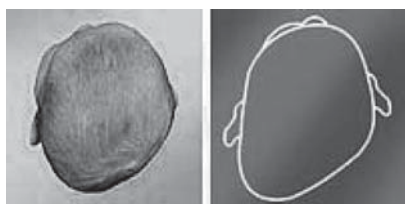


Figura 1 a. *Plagiocefalie: malformațiune a craniului caracterizată prin deplasarea oblică a axei craniene.*

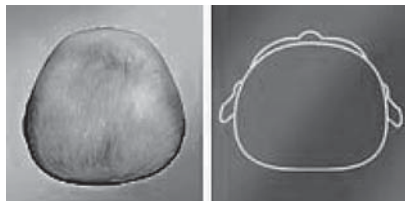


Figura 1 b. *Brahicefalie: craniul este disproporțional lăptos, ca urmare a fuzării timpurii a suturii coronare. Indexul cranian este mai mic de 76.*

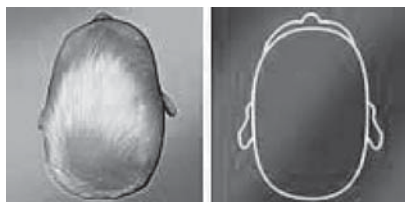


Figura 1 c. *Scafocefalie, (dolihocefalie): craniul este disproporțional alungit și îngust, ca urmare a fuzării timpurii a suturii sagitale. Indexul cranian este mai mare de 81.*

Tabelul 1
Prevalența plagiocefaleelor și brahiocefaleelor în funcție de vârstă

Indicele și evoluția lui la 200 de nou-născuți până la perioada de 2 ani *					
Vârsta	1 ½ lună	4 luni	8 luni	12 luni	24 luni
%	16 %	19,7 %	9,2 %	6,8 %	3,3 %
* În aceste cazuri IC \geq 93 (N: 80 \pm 4)					

Un risc înalt de complicații secundare neurologice, oftalmologice și estetice au fost evidențiate la pacienții cu plagiocefalie, brahiocefalie și scafocefalie (dolihocefalie) (figura 1 a, b, c).

Anamneza copiilor cu craniostenoze sindromale pune în evidență faptul că avortul medical era specific în 38% cazuri, patologia somatică cronică a mamei – în 43%, patologia urogenitală – 56%, gestozele – 65%, eminența de avort – 66% și în 60% cazuri mamele au suportat IVRA în timpul sarcinii.

Sunt predispuși pentru plagiocefalie pozițională: copiii născuți cu greutatea mare la naștere, copiii somnolenți (mai mult: pe spate – brahiocephalia; pe o parte – plagiocefalia), copiii de la mamele tinere, copiii cu torticolis, nașterea prematură (în special pentru scafocefalie) și copiii suprapurtați (sporește incidența plagiocefaliilor și brahiocefaliilor). La băieți plagiocefalia pozițională și brahiocefalia se întâlnesc de 2 ori mai des comparativ cu fetițele și au mai frecvent localizare în partea dreaptă, iar scafocefalia afectează similar ambele sexe.

După formele de manifestare clinică, malformațiunile facial-encefalice evidențiate mai frecvent se caracterizează ca maladii de bază și sindromale. Dintre formele de manifestare clinică a deformațiilor craniene scafocefalia persistă în 60% din copiii studiați. Un rol important în stabilirea complicațiilor neurologice îl are depistarea nistagmului spontan și rigiditatea mușchilor occipitali.

Brahiocefalia deține locul doi în structura formelor de manifestare clinică a malformațiunilor cranio-faciale la copiii examinați și se caracterizează prin: craniul disproporțional lățit în regiunea occipitală, ca urmare a funizării timpurii a suturii coronare, iar manifestările clinice se evidențiază prin complicații identice scafocefaliei, cu debutul lor la o vârstă mai tardivă.

Plagiocefalia se plasează pe locul trei în structura entităților patologice craniocerebrale și se manifestă lent, cu predominarea complicațiilor severe în cazurile netratate. Fără tratament doi copii au rămas abandonați de societate, devenind o povară financiară atât familială, cât și statală. În urma diagnosticului și tratamentului timpurii, până la 70% din acești pacienți până la vârsta de un an au avut o dezvoltare neuropsihică normală.

Complicațiile neuropsihice la acești copii sunt divizate în: a) timpurii (hipertensiunea intracraniană, atrofia optică) și b) tardive (craniostenoze sindromale, retard mintal sever și diferite defecte cosmetice) (figura 2).



Figura 2. Craniostenoză în dinamică la un copil cu antecedente perinatale în anamneză.

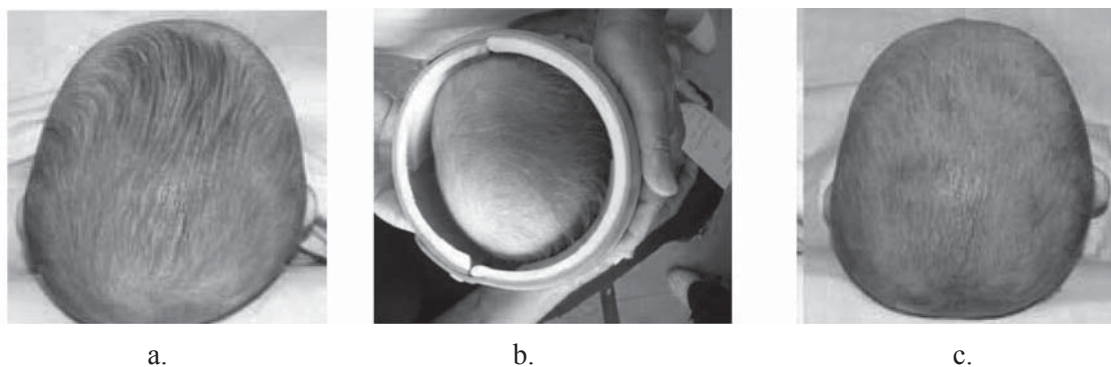


Figura 3. Până (a) la aplicarea căștilor. După (c) 3 luni de tratament.

Tratamentul tradițional al plagiocefaliilor de poziție începe cu metoda de folosire a căștilor speciale pentru corecția deformării oaselor craniene, care duce la o terapie cu un mare avantaj economic și social (figura 3 a, b, c).

În veriga patogenică a malformațiunilor congenitale asocierea tratamentului conservativ și chirurgical reduce evident invaliditatea neurologică și cheltuielile alocate în acest domeniu.

Au fost obținute rezultate satisfăcătoare la copiii care au început tratamentul de la 3-6 luni, urmat cu helmet 24 ore din 24. Efectul a fost determinat prin măsurări obiective ale perimetrului craniului, volumul intracranian derivat prin scanarea reformată și TC în orientarea standard (figura 4).

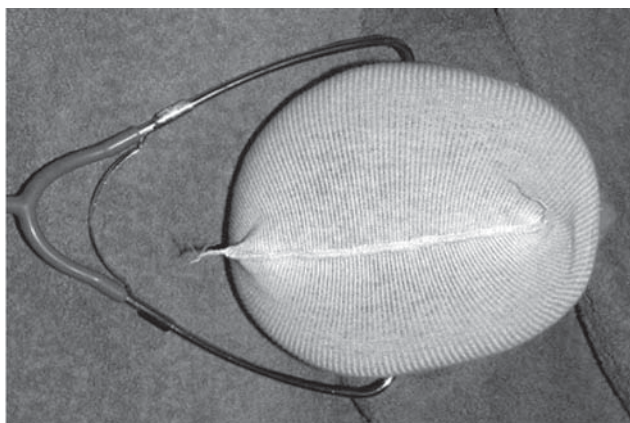


Figura 4. Determinarea perimetrului craniului.

Este cunoscut faptul că diagnosticul de craniostenoză este o indicație directă pentru intervenția chirurgicală care, pentru a evita complicațiile neurologice secundare severe, trebuie efectuată cât mai timpuriu (la vârsta de 2-3 luni) (tabelul 2).

Examanul imagistic prin rezonanța magnetică a acumulat o bogată experiență în domeniul diagnosticului timpuriu al craniostenozei ca una dintre cele mai frecvente și severe complicații neurologice secundare

ale plagiocefaliilor de poziție a copiilor în perioadele ulterioare de dezvoltare neuropsihică (figura 5 a, b).

Tabelul 2

Evoluția complicațiilor neurologice secundare ale plagiocefaliilor la copii până la vârsta de doi ani

De la vârsta de 10 luni până la 2 ani

Vârsta	10 luni	14 luni	24 luni
%	12,8 %	33,33 %	46 %

Controlul individual al SNC asupra mușchilor gâtului se manifestă după 3 luni de viață a copilului. Aceasta este cauza de bază a deformării craniului din contul presiunii permanente. Astfel, după perioada de 3 luni de viață este necesar de întors copilul până la 1/3 – pe spate, 1/3 – pe stânga și 1/3 – pe dreapta din cele 24 de ore.

În 30% din cazuri cauza deformării craniului este acțiunea factorilor de risc în perioada antenatală, 60% – intranatală și 10% – perioada postnatală. Este cunoscut faptul că leziunile cerebrale din perioada neonatală pot determina atât letalitatea, cât și invaliditatea neurologică. Ținând cont de factorii lezanți, vom putea elabora criterii certe de prognoză a plagiocefaliilor în craniostenozele sindromale în structura invalidității neurologice. Scoaterea în evidență a particularităților clinice diferențiale, acompaniate de diverși factori lezanți, va permite stabilirea unui diagnostic mai timpuriu și crearea unei strategii terapeutice mai eficiente.

Toate formele de malformațiuni facial-encefalice pot fi determinate la nașterea copilului, cu excepția craniostenozei oxicefalice; sunt multisuturale, pot crea condiții nefavorabile de dezvoltare a creierului prin sporirea presiunii intracraniene.

Progresele științelor medicale în domeniul neurochirurgiei, chirurgiei oromaxilofaciale, neurogeneticii, neurologiei pediatrice, în special neonatale,

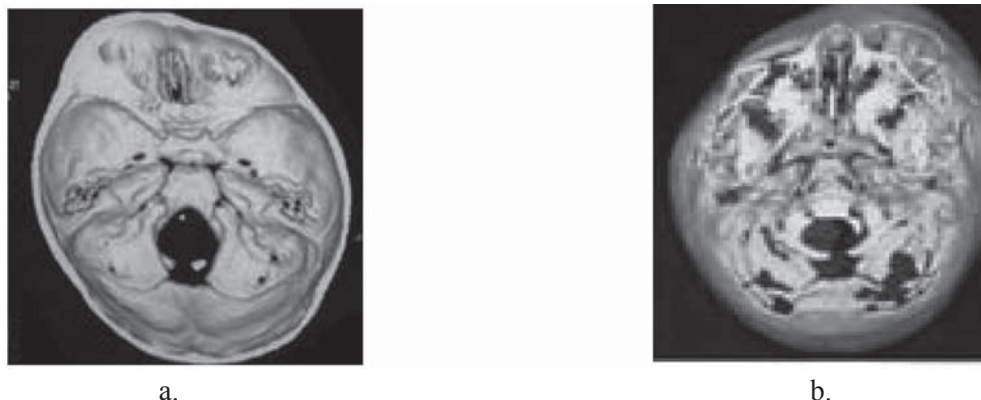


Figura 5. Examenul imagistic prin rezonanță magnetică cerebrală la un copil cu craniostenoză la etapa inițială (a) și tardivă (b).

cu concepții etiopatogenice noi nu au influențat, cu regret, structura invalidității neurologice la acești copii.

Concluzii

1. Evidențierea particularităților clinice diferențiale, acompaniate de diverși factori lezanți, va permite stabilirea unui diagnostic mai timpuriu și elaborarea unei strategii terapeutice mai eficiente.

2. Includerea în tratamentul tradițional a căștilor speciale pentru normalizarea plagiocefaliilor se va solda cu un mare avantaj economic și social.

3. Diagnosticul timpuriu și tratamentul chirurgical necesar copiilor cu craniostenoză vor diminua consumul inițial al medicamentelor prescrise conform concepțiilor vechi, mărinnd calitatea vieții pacienților, având o repercusiune pozitivă, economic importantă.

Bibliografie

1. *Encyclopædia Britannica*. Retrieved March 19, 2009, from Encyclopædia Britannica Online: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/141810/craniometry>
2. Bagashev A. N., *The Racial Structure of West Siberia Ugrians // Europa et Sibiria*. Wiesbaden: Harrasowitz Verlag, 1999, S. 41–47.
3. C. Sanger, A. Argenta, J. Simpson, L. David and L. Argenta, *Dynamic Spring-Mediated Cranioplaspy*, a Rabiit Model Medimond S.r.l., 2005.
4. Claes Lauritzen Sugawara, Oa Kocabalkan, Robert Olsson, *Spring mediated craniodacial reshaping*. Scand. Plast. Reconstr. Hand Surg., 1998, 32: 331-338.
5. D. Marchac, D. Renier, *Jnes Experience with the floating forehead*, Reconstructive of plastic Surgery, 1988, 41: 1-45.
6. D. Marchac, D. Renier, S. Broumand, *Timing of treatment for craniosynostosis and fasciocraniosynostosis > a 20 yaer experience*, British Journal of Plastic Surgery, p. 211-222.
7. Daniel Marchac, and Dominique Reiner. *Crainiosynostosis*, World Journal of Surgery, p. 357-365.
8. Daniel Marchac, Dominique Renier, *Treatment of Craniosynostosis in Infancy*. Clinics in Plastic Srgery, 1987; 14: 1.

Rezumat

Au fost examinați în dinamică 76 de nou-născuți cu plagiocefalii până la vârsta de doi ani. Toți copiii au fost tratați de la vârsta de 3 luni până la vârsta de un an cu aplicarea căștilor speciale pentru 24 de ore zilnic. În studiu s-a accentuat rolul factorilor nocivi, particularitățile imagistice și ale examenului psihologic la copiii cu și fără tratamentul timpuriu cu căști speciale. Sunt elaborate unele criterii pentru intervenția chirurgicală în craniostenoze, cu evaluarea importanței în funcție de timpul inițierii tratamentului chirurgical și prognoza lui în dezvoltarea ulterioară neuropsihică a acestor copii.

Summary

It were examined 76 newborns with plagyocephaly with the age till two years. All the children were treated

from the age of three months till one year of life with special helmets 24 hours. In the study was underlined the role of negative factors, imaging features and psychological examination in children with and without early treatment with special helmets, were elaborated some principles for surgical interventions in cranyostenosis with evaluation the significance on the time of initiation the surgical treatment and neuropsychological development at this childrens.

Резюме

Вели наблюдение за нервнопсихическим развитием 76-и новорожденных в возрасте до 2-х лет. Детям с 3-х месячного возраста до одного года назначено лечение с применением ежедневно, в течение 24 часов специальных касок. При этом изучали роль перинатальных факторов, исследовали особенности параклинических изменений, в частности ЯМР головного мозга и психические изменения при этом. Выделены показания к хирургическому вмешательству у детей с краниостенозом и некоторые элементы прогноза у таких детей.

TULBURĂRILE NEUROCOGNITIVE ȘI COMPORTAMENTALE ÎN EPILEPSIA CU DEBUT TIMPURIU

Adrian Rotaru, dr. în medicină, conf. univ.,
Natalia Malai, studentă,
USMF “Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

Epilepsia afectează aproximativ 0,5-3% din populația globului, în acest fel reprezentând una dintre cele mai frecvente boli neurologice. Hiperexcitabilitatea creierului aflat în dezvoltare explică incidența mai crescută a epilepsiei la copii. Numărul persoanelor afectate de această maladie în mod indirect (de ex., membrii familiilor) este mult mai mare. Boala, cu rare excepții, nu periclitează în mod direct viața, însă pierderea cunoștinței poate duce la apariția unor situații periculoase pentru individ.

Aproape indiferent de tipul epilepsiei, boala cauzează complicații neurocognitive și psihopatologice (hiposexualitate, tulburări de memorie, depresie) și, din păcate, aproape inevitabil va duce la izolarea socială și stigmatizarea bolnavului. Putem afirma astfel că impactul socioeconomic, importanța clinică, precum și efectul epilepsiei asupra calității vieții sunt deosebit de mari.

Scopul studiului a fost aprecierea gradului de retard psihoverbal și neuromotor la copiii de vârstă fragedă cu diagnosticul clinic de epilepsie, determinarea devierilor de comportament și a dezadaptabilității sociale.

Materiale și metode

Studiul a inclus 50 de copii cu epilepsie, care au fost spitalizați în IMSP ICȘDOSMC, în secția neuropsihiatrie, în perioada mai 2010 – decembrie 2011, dintre care 36 băieți și 14 fete, cu vârsta cuprinsă între 1,3 și 5,5 ani, vârsta medie fiind de 3,4 ani.

Rezultate și discuții

Conform caracterului manifestărilor clinice, la 50 de pacienți examinați, s-au stabilit următoarele forme de epilepsie: epilepsie simptomatică, crize generalizate – 23 pacienți (46%), epilepsie simptomatică, crize parțiale – 10 (20%), epilepsie asociată cu PCI – 10 pacienți (20%), sindrom West – 2 copii (4%), sindrom Lenoux-Gastout – 5 cazuri (10%).

Retardul psihoverbal a fost prezent la toți, dar în forme diferite: ușor – 28,2% (14,1 pacienți), mediu 15,3% (7,6), sever – 47,5% (23,7 pacienți). În aprecierea unor variabile ca debutul epilepsiei și sexul predominant, respectiv s-a constatat predominarea băieților – 72%, fete – 28%, iar vârsta de debut 7,1-1,5 ani (68%), 1,6-5,5 ani (32%).

S-a observat faptul că în structura epilepsiilor retardul psihoverbal și comportamental predomină preponderent în caz de epilepsie complicată (49%),

epilepsie necomplicată (13%), epilepsie asociată cu PCI (25%), sindromul West (100%), sindromul Lennox-Gastout (100%).

Un factor important și decisiv în apariția tulburărilor neurocognitive și comportamentale este debutul timpuriu al epilepsiei, fapt ce l-am putut constata la cercetarea mai multor copii din lotul de studiu (diagrama 1).

Din 50 de pacienți cu epilepsie, la 68 % aceasta a debutat timpuriu (7,1-1,5 ani), iar în 32% cazuri debutul a avut loc mai târziu. Asocierea epilepsiei cu PCI s-a constatat în 20% cazuri, cu prognostic neuropsihic grav. Este important faptul că incidența majorată la sexul masculin comparativ cu cel feminin determină ulterior și tulburările neurocognitive prioritar la băieți. De asemenea, copiii cu debut al patologiei în cursul primului an de viață sunt mai predispuși de a avea rezultate cognitive mai sărace.

Studiind rezultatele prezentate în diagrama 2, s-a constatat o predominanță la copii a epilepsiilor simptomatice cu crize generalizate în 52,0% cazuri. Asociate cu o frecvență și o durată crescute, acestea induc o dezvoltare a tulburărilor neurocognitive și de comportament în majoritatea cazurilor. O incidență cres-

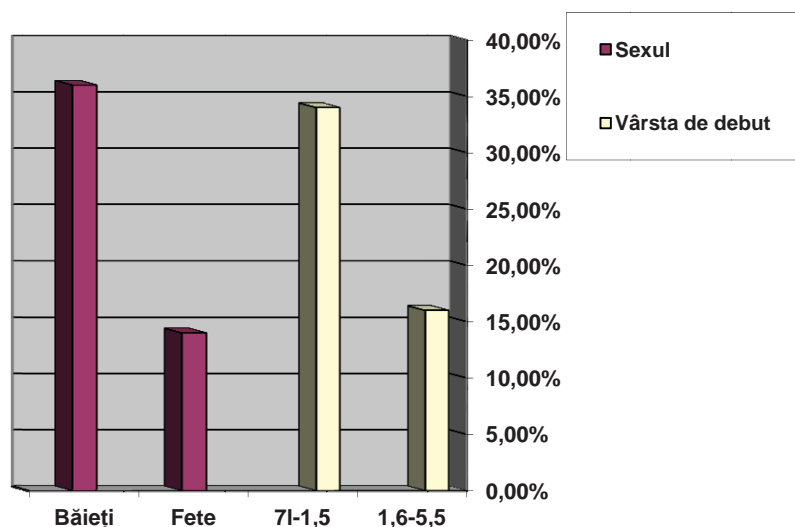


Diagrama 1. Repartiția după vârstă și sex a bolnavilor cu epilepsie (n=50=100%).

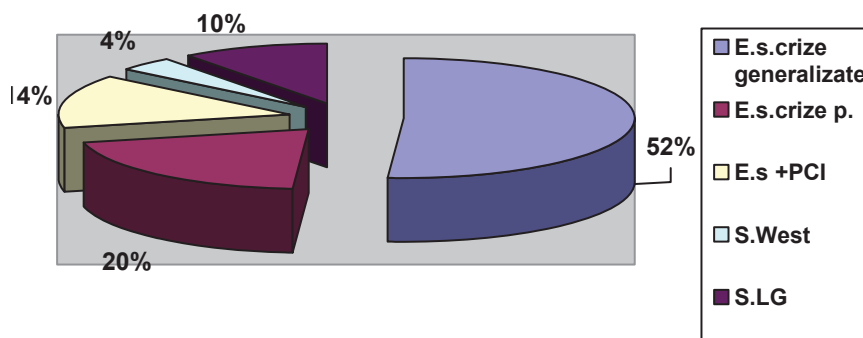


Diagrama 2. Repartizarea procentajului pacienților cu epilepsie în funcție de tipul acesteia.

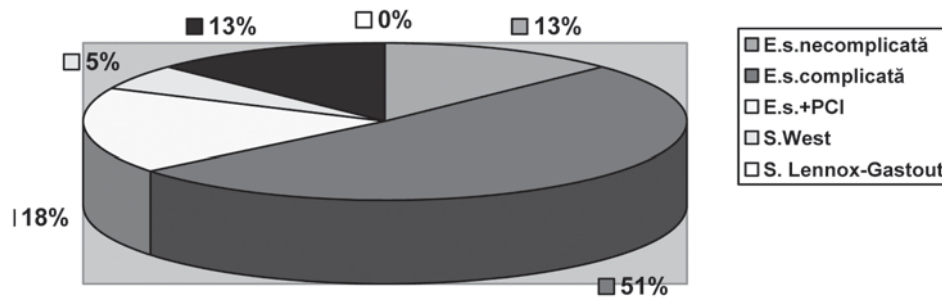


Diagrama 3. Incidența retardului psihoverbal în cadrul epilepsiei și tipul acesteia.

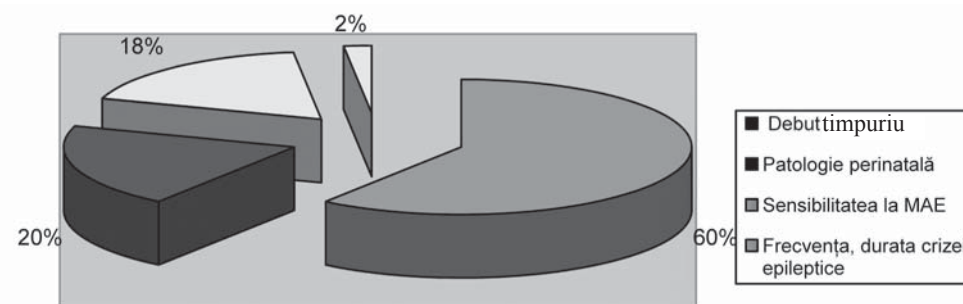


Diagrama 4. Factorii de risc implicați în dezvoltarea retardului psihoverbal.

cută o au și epilepsiile simptomatice cu crize parțiale – 20% (10 copii), riscul acestora constă în tendința spre generalizare și lateralizare. Nu mai puțin importantă este relația epilepsiei cu paralizia cerebrală infantilă, aici intervenind totuși tipul PCI, dar retardul psihoverbal este constant prezent, de la forme ușoare la forme severe.

Epilepsia complicată presupune asocierea unor comorbidiități ca: microcefalie, hidrocefalie, aminoacidopatii sau alte enzimopatii, autism, malformații cerebrale și atrofie de nerv optic etc. După cum s-a demonstrat, tulburările cognitive sunt mai frecvente

la copiii cu epilepsie complicată, aceștia respectiv au un IQ semnificativ mai mic decât copiii cu epilepsie necomplicată.

Epilepsia necomplicată include epilepsia idiopatică și criptogenă. În cazul de față, ar fi indicat de reținut că și copiii cu epilepsie necomplicată pot prezenta un risc crescut pentru probleme neurocognitive, deși debutul nu poate fi întotdeauna specific și detectabil.

După cum am menționat anterior, un rol major în dezvoltarea retardului neurocognitiv îl are debutul timpuriu al crizelor epileptice, constatată la 30 de copii (60%); un alt factor de risc este patologia peri-

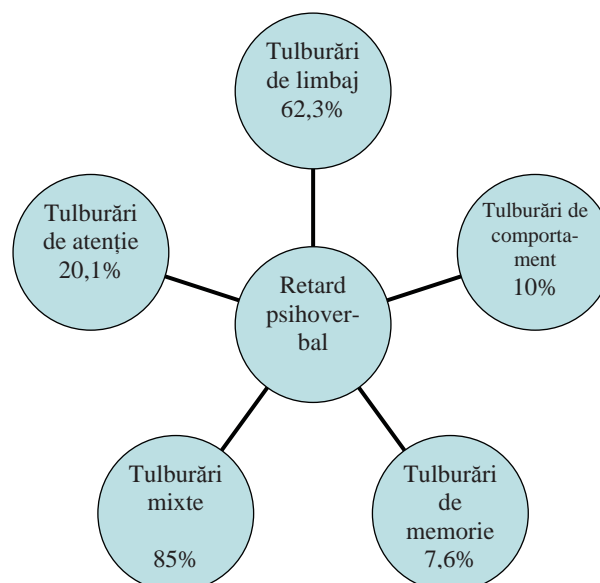


Diagrama 5. Indicii retardului psihoverbal în epilepsia cu debut timpuriu.

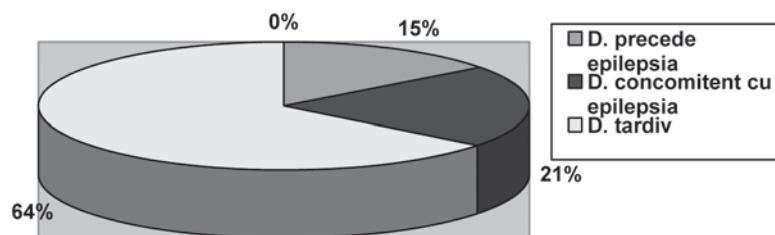


Diagrama 6. Debutul tulburărilor neurocognitive în corelație cu debutul epilepsiei.

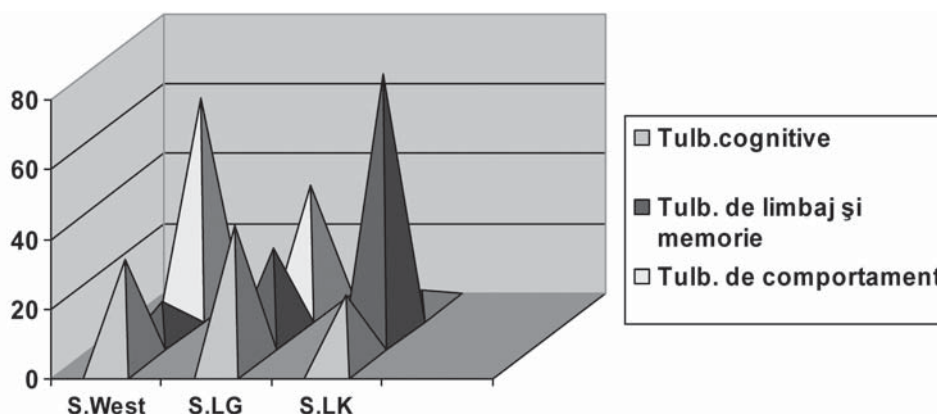


Diagrama 7. Corelația tulburărilor neurocognitive în sindroamele epileptice cu debut timpuriu.

natală subiacentă –, și aici includem totalitatea encefalopatiilor neonatale – 10 copii (20%); respectiv un rol foarte important îl are sensibilitatea la medicația antiepileptică, farmacorezistența implicând 18% (9 copii) din lotul de 50 de copii, și respectiv un rol parțial decisiv îl are gravitatea crizelor – 2% (1 copil).

Indicii retardului psihoverbal sunt noțiuni cu evoluție variabilă, modificându-se în raport cu vârsta copilului, inițial la vârsta timpurie predomină tulburările de limbaj sub formă de: lipsa vocalizării, neînțelegerea unor silabe sau cuvinte simple, iar spre vârsta de 3-5 ani – greu articulează fraze din 4-6 cuvinte, vocabular sărac, dereglări fonologice. Respectiv tulburările de limbaj au fost determinate prin evaluarea aptitudinilor lingvistice, prezente la 31,15 copii (62,3%). Tulburările de atenție au fost constatate la 10 copii (20%), tulburările de comportament – la 5 (10%) și de memorie – la 3 copii (7,6%), fiind afectată preponderant memoria episodică și cea de stocare.

Însă retardul psihoverbal în majoritatea cazurilor este reprezentat de tulburări mixte: 45 copii (85%).

Datele prezentate în diagramă denotă că în cazul a 64% (32,6 copii), tulburările neurocognitive au debutat tardiv, deja după o epilepsie instalată, ceea ce confirmă ulterior influența distructivă a focarului epileptic asupra proceselor de dezvoltare și remodelare neurologică. În cazul respectiv putem vorbi de sechelele tardive ale leziunii epileptice asupra sistemului nervos central imatur, în curs de dezvoltare. Prin urmare, orice întrerupere poate perturba procesul normal de

dezvoltare și poate împiedica sau afecta maturizarea SNC și a funcțiilor cognitive.

În cazul debutului concomitent cu epilepsia în 21% cazuri (10,4 copii) deteriorarea cognitivă este în principiu cauzată de totalitatea perturbărilor neurofuncționale și metabolice. Aceasta ar fi caracteristic și pentru debutul preepileptic, în care un rol major îl au acele patologii perinatale (enceflopata hipoxico-ischemică, traumatică și în special metabolică), care predispun și sunt un fond premorbid impunător în apariția tulburărilor neuropsihologice, care devin ulterior mai accentuate odată cu debutul epilepsiei.

Aprecierea comparativă a tulburărilor neurocognitive în sindroamele epileptice cu debut precoce a fost făcută în funcție de variabilele: tulburări cognitive, de limbaj, de memorie și comportament. S-au studiat în lotul de copii manifestările de debut al fiecărui sindrom în parte, raportate la datele științifice cunoscute:

1. Sindromul West: în 60% din cazuri a debutat cu tulburări de comportament, 30% tulburări cognitive, 10% – tulburări de limbaj și memorie.

2. Sindromul Lennoux-Gastout: include debutul primar cu tulburări cognitive în 40% cazuri, în 35% cazuri – cu tulburări de comportament, tulburări de limbaj și memorie s-au observat în 25% cazuri.

3. Sindromul Landau-Kleffner: debutul este marcat de tulburările de limbaj – 75% cazuri, ulterior pot apărea tulburări cognitive 20% și tulburări comportamentale în 5% cazuri.

Astfel, am putut demonstra că epilepsiile cu debut timpuriu se asociază obligatoriu cu un anumit grad de retard psihoverbal. Nu în ultimul rând evoluția acestora va depinde și de sensibilitatea la medicația antiepileptică. Studii alternative au demonstrat că sindroamele epileptice cu debut timpuriu se asociază frecvent cu farmacorezistența, ceea ce nemijlocit induce sau accentuează severitatea tulburărilor neurocognitive și de comportament. Epilepsia sensibilă la MAE implică un risc de 42,3% de a dezvolta un retard neuroverbal.

Concluzii

1. Tulburările neurocognitive și comportamentale au fost constatate în proporție de 34% în cazul epilepsiei cu debut timpuriu și o specificitate de sex masculin în 36% cazuri.

2. Tulburările neurocognitive și de comportament sunt mult mai frecvente în cazul epilepsiilor complicate – 51%, urmate de asocierea epilepsiei cu PCI – 18% și epilepsia necomplicată în 13% cazuri. Sindroamele epileptice maligne implică un retard neuromotor și verbal în majoritatea cazurilor.

3. Formele de debut ale tulburărilor neurocognitive sunt specifice vârstei declanșării epilepsiei, totuși au putut fi clarificate câteva momente: debut cu tulburări comportamentale – 56%, debut cu tulburări de limbaj – în 24% cazuri și cu tulburări de atenție – în 20%.

Bibliografie

1. Ciofu E., Ciofu C., *Esentialul în pediatrie*, București, 1997, p. 460-465.
2. Iliciuc I., Birca A. s.a., *Epilepsia și sindroamele epileptice la copii*, Chișinău, 2000, 100 p.
3. Popescu V., Dragomir D., Arion C., *Neurologie pediatrică*, București, 2001, p. 893-905.
4. Lunberg S., *Rolandic Epilepsy*. A Neuroradiological and oromotor Study, in Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertation from Faculty of Medicine 332, Acta Universitatis Upsalensis, Sweden, Uppsalo, 2004, p. 1-80.
5. Nordle Dr., *Diagnostic Difficulty in Infants and children*. Child neurologi., 2002; 17: S28-S35.
6. Биллев Ч., *Практическая неврология*. Т.2 Лечение, Москва: Мед. Лит., 2005, 416 с.
7. Троцкая Л.А., Логопедические нарушения у детей с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии 2005; 8: 14-17.
8. *Проблемы детской неврологии*. Международные рецензируемые сборник научных трудов, посвященный 75-летию Белорусской медицинской академии последиplomного образования и 25-летию кафедры детской неврологии Под ред. Г.Я. Хулупа, Г.Г. Шанико, Минск: Харвест, 2006, 464 с.

Rezumat

Tulburările neurocognitive și comportamentale au o incidență crescută în cazul epilepsiei cu debut timpuriu 68%.

O importanță enormă o are și asocierea factorilor de risc: patologia perinatală subiacentă 20%, sensibilitatea la MAE 18 %, respectiv frecvența și durata crizelor epileptice 2%. Debutul retardului psihoverbal în 56% cazuri s-a realizat prin tulburări de comportament, în 24% – prin dificultăți de limbaj și prin perturbări de atenție în 20% cazuri.

Summary

The neurocognitive disorders and its behavior have an increasing occurrence for the early onset epilepsy 68%. A great importance is association of the risc factors: pathology of perinatal underlying 20%, sensibility of MAE 18%, and of course the frequency and time of seizures 2%. The beginning of psycho-report retardation in 56% is achieved thru behavior disorders, in 24% thru language difficulties and disturbance of attention in 20%.

Резюме

Нейрокогнитивные расстройства и нарушение поведения при раннем дебюте эпилепсии увеличились и составляют 68%. Огромное значение имеют факторы риска: перинатальная патология 20%; предрасположенность к рефракторному течению эпилепсии 18%; частота и длительность эпилептических приступов 2%. Задержка психомоторного развития обусловлена нарушением поведения 56%, нарушением речи 24%, нарушением внимания 20%.

ENOLAZA SPECIFICĂ NEURONALĂ CA MARKER DE AFECTARE CEREBRALĂ ȘI PARTICULARITĂȚILE ADMINISTRĂRII TRATAMENTULUI NEUROPROTECTIV COPILOR DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ CU EPILEPSII

Cornelia Calcâi, asistent univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

În multe afecțiuni acute și cronice neurologice, inclusiv în epilepsie, care decurg cu neurodistrucție focală sau difuză, are loc eliberarea de proteine, enzime, fermenți neurospecifiți din celulele afectate ale creierului în spațiul interstițial și, ulterior, în lichidele biologice ale organismului. Una dintre direcțiile contemporane de imunodiagnosticare este studierea concentrației serice de proteine neurospecifice, pentru rezolvarea problemelor de diagnostic, monitoring și prognozare a decurgerii procesului patologic. Unul dintre acești markeri este enolaza specifică neuronală. Aceasta este eliberată atunci când țesutul nervos este traumatizat. Se utilizează pentru diagnosticul stărilor caracterizate prin ischemie și hipoxie cerebrală, precum și pentru studierea patogeniei afecțiunilor



Figura 1. Structura după sex a copiilor incluși în studiu.

neurologice, care decurg cu afectarea barierei hema-toencefalice. În ultimii ani a fost depistată creșterea concentrației de NSE în țesutul nervos și în lichidele biologice ale bolnavilor de epilepsie, precum și pe modele animale la care s-au dezvoltat convulsii [7, 8].

Scopul studiului a fost evidențierea corelației dintre epilepsia la copil (tipul accesului convulsiv, frecvența acesteia, vârsta de debut al epilepsiei, prezența retardului neuropsihic) și nivelul seric al enolazei specifice neuronale, precum și particularitățile administrării tratamentului antiepileptic în combinație cu cel neuroprotector în epilepsiile nou-născuților și sugarilor.

Material și metode. Studiul dat a fost efectuat la baza clinică a ICȘDOSMC din or. Chișinău, în secțiile de neuropsihiatrie a nou-născuților și psihoneurologie și epileptologie pe parcursul anilor 2007-2009. Pentru atingerea obiectivelor propuse, în studiu au fost incluși 108 copii (lotul I), cu vârstele cuprinse între 2 săptămâni și 24 luni (vârsta medie – $9,2 \pm 1,2$ luni), dintre aceștia 61 (56,0%) – băieți și 47 (44,0%) – fete. Grupul de referință a fost constituit din 108 copii fără istoric de accese convulsive, practic sănătoși (lotul II), de aceeași vârstă, dintre care 49 – băieți (45,0%) și 59 (55,0%) – fete.

Pacienții pentru lotul de cercetare au fost selectați după următoarele **criterii de includere:** (1) convulsii epileptice de orice tip sau etiologie, (2) schimbări specifice la EEG (dar nu obligatoriu), (3) vârsta (2 săptămâni – 24 luni). Copiii care au avut convulsii acute, dar la care la momentul examinării pe EEG încă nu se formase focarul epileptic, de asemenea, au fost înrolați în studiu. Pentru evaluarea pacienților a

fost alcătuit un chestionar special pentru colectarea notificărilor demografice, de cercetare clinică și para-clinică: numele/prenumele, datele anamnezei perinatale, prezența de convulsii de diferită genă, vârsta de debut al convulsiilor, tipul acestora, frecvența și durata lor, factorul provocator posibil, lungimea perioadei intercritice, prezența de convulsii la rude, devieri în statusul neurologic la momentul examinării, preparate antiepileptice utilizate, schimbări în valorile markerilor biologici studiați, eficacitatea tratamentului combinat administrat.

Tipul epilepsiei a fost stabilit pe baza **Clasificării internaționale a epilepsiilor, sindroamelor epileptice și a afecțiunilor paroxismale înrudite (2000)** (Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei): (1) *epilepsie idiopatică*, (2) *epilepsie simptomatică*, (3) *epilepsie criptogenă*. Accesele convulsive au fost clasificate în conformitate cu **Clasificarea internațională a crizelor epileptice (1981)** (Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei): (a) *parțiale* (simple, complexe), (b) *generalizate* (absențe, tonice, clonice, tonico-clonice, mioclonice, atonice).

Pentru nou-născuții incluși în studiul nostru (11 cazuri), cu vârstele cuprinse între 2 și 4 săptămâni, stabilirea diagnosticului de epilepsie s-a bazat pe datele anamnestice (convulsii în maternitate, relatate de neonatologi sau de serviciul de reanimare neonatologică), din observațiile proprii ale mamei și ale medicului-neuropediatru, precum și din datele examinării prin EEG (criteriu neobligatoriu).

Din datele *tabelului 1* se vede că loturile de copii sunt omogene după vârsta și sexul pacienților ($p > 0,05$). Pentru evaluarea nivelului seric al enolazei specifice neuronale, de la copiii din lotul de studiu și cel de control au fost recoltate 3 ml de sânge venos,

Tabelul 1

Caracteristica generală a lotului de cercetare (n=108) și a lotului de referință (n=108)

Caracteristica generală	Pacienți (n=108)	Grupul de control (n=108)	p
Vârsta medie (luni)	$9,2 \pm 1,2$	$10,0 \pm 0,9$	$> 0,05$
Sex:			
fată	47 (44,0 \pm 7,24%)	59 (55,0 \pm 6,48%)	$> 0,05$
băiat	61 (56,0 \pm 6,36%)	49 (45,0 \pm 7,11%)	$> 0,05$
Accese parțiale	53(49,1 \pm 4,81%)	-	$< 0,001$
Accese generalizate	43(39,8 \pm 4,71%)	-	$< 0,001$
Accese polimorfe	12(11,1 \pm 3,02%)	-	$< 0,01$

care a fost centrifugat și congelat la temperatura de -20°C . Ne-am străduit ca diferența de timp dintre ultima convulsie și venepuncție să fie cât mai mică, sau chiar să urmeze direct ultimul acces. Ulterior serul a fost transportat la sediul firmei „DAC-Spectro Med”, pentru examinările respective. Ulterior, după administrarea tratamentului, peste 3 luni, la copiii incluși în lotul I de studiu a mai fost prelevat sânge, pentru examinarea markerilor biologici sus-numiți și evaluarea modificării concentrațiilor serice ale acestora după tratamentul neuroprotectiv.

Pentru determinarea *enolazei specifice neuronale*, s-a utilizat testul „NSE ELISA” (EIA-4610). Aceasta este o metodă imunoenzimatică calorimetrică pentru determinarea cantitativă a concentrației enolazei specifice în ser (2-fosfo-D-glicerat hidrolaza), care este o izoenzimă ce face parte din familia enolazelor. Testul dat se bazează pe conjugarea enolazei neuron-specifice cu doi anticorpi monoclonali, unul fiind imobilizat pe microplășete, altul fiind conjugat cu peroxidaza ce se utilizează pentru această procedură. Intensitatea colorării a fost direct proporțională cu concentrația enolazei. Valorile normale ale acesteia sunt 0-12 ng/ml, iar cele patologice sunt cele mai mari de 12 ng/ml.

Ulterior pacienții din lotul I au fost divizați prin metoda aleatorie în trei subloturi a câte 36 de copii. Copiii din sublotul I au primit tratament antiepileptic combinat cu caraxon, celor din sublotul II li s-a adăugat la tratamentul de bază cortexin, iar pacienții din sublotul III au primit numai tratament antiepileptic. Tratamentul de bază a constat în administrarea preparatelor antiepileptice, care au fost diferențiate în funcție de tipul crizei. Cel mai des pentru convulsiile generalizate s-a utilizat acidul valproic (orfiril, depakine), iar în accesele parțiale s-a folosit carbamazepina (timonil, finlepsin). Cel mai des s-au utilizat formele siropoase, mai ușor acceptate de copii.

Preparatul ceraxonul sub formă de sirop a fost administrat în doză de 1 ml (100 mg) de 2-3 ori în 24 de ore, în funcție de vârsta copilului, timp de 3 luni. Preparatul medicamentos cortexin a fost prescris în doza de 0,5 mg la kg, i/m, timp de 10 zile. Ulterior am repetat această cură de tratament peste 2 luni. Astfel, copiii din lotul I de studiu au primit două cure de tratament cu cortexin a câte 10 zile fiecare. Peste 3 luni de la inițierea tratamentului combinat, copiii au fost evaluați repetat, fie în condiții de ambulatoriu, fie în staționar. Copiii din sublotul III au primit doar remediile antiepileptice corespunzătoare tipului

Tabelul 2

Prevalența NSE în grupul copiilor cu accese generalizate, focale și cu accese polimorfe

Titrul NSE	<i>Epilepsia focală</i> (n=53), abs. frecv. P±ES	<i>Epilepsia generalizată</i> (n=43), abs., frecv. P±ES	<i>Epilepsia cu accese polimorfe</i> (n=12 abs. frecv. P±ES)
Total (%)	12 (22.6±5.74%) 14,582-24,956	15 (34.8±7.26%) 15,897-28,634	8 (66.7±13.60%) 14,675-24,834
Valori ușor crescute (12-20 ng/ml)	7(13.2±4.65%) (14,582-19,946)	5(11.6±4,88%) (15,897-19,634)	2(16.7±10.77%) (14,675-19,784)
Valori moderate (20-30 ng/ml)	5(9.4±4.02%) (22,846-24,956)	10 (23.3±6.45%) (20,987-28,634)	6 (50.014.43±%) (21,957-24,834)

Tabelul 3

Corelația dintre valorile NSE și frecvența acceselor convulsive

Frecvența acceselor	Abs. P±ES%	Proporția titrului NSE elevat, (%)	Valorile NSE (min./max.)	Coef. de corelație r_{xy}
Câteva ori pe zi	30 (27.8±4.31)	15 (50.0)	14,582-27,987	+0.43**
Câteva ori pe săptămână	41 (37.9±4.67)	13(32.0)	12,459-28,634	+0.49**
Câte 1-2 ori pe lună	16 (9.26±2.79)	4(25.0)	15,897-24,834	+0.29***
O singură dată (2 sau mai multe accese în aceeași zi)	21 (19.4±3.81)	3(15.0)	19,987-22,849	+0.31***

Notă: ** – corelație medie; *** – corelație slabă.

crizei. Aceștia la fel au fost evaluați peste trei luni de tratament.

Rezultatele obținute

Analizând nivelul concentrației serice a NSE în cele 3 grupuri de epileptici, am obținut următoarele date (tabelul 2).

Relația dintre frecvența crizelor și prezența enolazei specifice neuronale elevate este expusă în tabelul 3.

Putem remarca faptul că frecvența titrului majorat al enolazei specifice neuronale este în corcondanță directă cu frecvența acceselor convulsive. Pentru accesele cu frecvență înaltă (de câteva ori pe zi) nivelul enolazei specifice neuronale a fost înalt în 50% din numărul total de cazuri. Observăm, de asemenea, că cu cât frecvența este mai mică, cu atât și numărul de cazuri depistate este mai mic.

Corelația dintre vârsta de debut al convulsiilor și titrul de NSE crescut este expusă în tabelul 4.

Un aspect important este relația dintre prezența retardului asociat epilepsiei și nivelul de NSE. În tabelul 5 este expusă această corelație.

Aprecierea tratamentului după criteriul evaluării concentrației enolazei specifice neuronale

Astfel, valoarea medie a concentrației serice a enolazei în primul grup de studiu până la tratament a constituit 20,818±0,920, iar după tratament – 10,108±1,322 (t=6,652, p<0,001). Deci se evedențiază o diferență statistic comparativă între variațiile concentrației enolazei până la tratamentul cu ceraxon și după acesta, astfel putem conchide că acest preparat este un factor de neuroprotecție destul de semnificativ în cazul convulsiilor. În cel de-al II-lea grup de studiu, de asemenea avem o diferență destul de semnificativă între variațiile concentrației până și după tratament. Astfel, valoarea medie a enolazei până la administrarea cortexinului a constituit 21,183±1,407, iar după – 9,952±0,955 (t=6,606, p<0,001). Putem conchide indirect așadar efectul pozitiv al cortexinei ca agent neuroprotector.

De asemenea, am analizat omogenitatea acestor grupuri de studiu, evaluând și comparând valorile medii ale enolazei între I și III grup, II și III grup, I și II grup până la tratament. Pentru grupurile I și III

Tabelul 4

Corelația dintre vârsta de debut al acceselor epileptice și titrul de NSE

Vârsta de debut al convulsiilor	p±ES	NSE crescut (%)	NSE min./max.	Corelație rxy
<1 lună	38 (35,2±4,59)	11(29)	14,675-24,967	+0,44**
1-3 luni	13 (12±3,13)	4(31)	15,897-24,956	+0,18***
3-6 luni	23 (21,3±3,94)	8(35)	19,543-27,987	+0,28***
6-12 luni	29 (26,9±4,27)	11(38)	12,459-22,849	+0,34**
>12 luni	4 (3,7±1,82)	1(25)	19,784	+0,12***

Notă: ** – corelație medie, *** – corelație slabă.

Tabelul 5

Corelația dintre retardul asociat epilepsiei și nivelul NSE din ser

Retard	Abs. P±ES%	Cota NSE (%)	Valorile min./max.	Coef. de corelație r _{xy}
Neuropsihic și motor	86 (79,6±3.88%)	28 (32,56)		+0.88*
Neuropsihic	46 (53,4±4.80%)	18 (39,13)	14,582-28,634	+0.70*
Motor	40 (46,5±4.79%)	10 (25.0)	12,459-27,987	+0.52**

Notă: * – corelație puternică; ** – corelație medie.

Tabelul 6

Nivelurile concentrației serice a enolazei specifice neuronale în grupurile de studiu până și după tratament

	I grup (n=36) AE+Ceraxon	II grup (n=36) AE+Cortexin	III grup (n=36) AE
Nivel sporit al concentrației serice de enolază specific neuronală (total)	14 copii 14,675-24,967	10 copii 12,459-27,987	11 copii 14,582-28,634

Notă: * – nivel majorat al enolazei specifice neuronale după tratament.

$t=0,344$, $p>0,05$, pentru II și III – $t=0,081$, $p>0,05$, iar pentru I și II grup $t=0,217$, $p>0,05$. Deci, o diferență statistică între concentrațiile enolazei din aceste trei grupuri până la tratament nu se atestă.

După administrarea tratamentului am obținut o diferență statistică între I și III grup de studiu ($t=2,283$, $p<0,05$), între II și III ($t=3,802$, $p<0,05$), iar între I și II grup ($t=0,096$, $p>0,05$) nu a fost remarcată o semnificație statistică, ceea ce ne face să credem că ambele preparate sunt destul de benefice și au practic aceleași proprietăți neuroprotective pentru copiii din grupul de studiu.

Concluzii

1. Frecvența titrului majorat al enolazei specifice neuronale este în corcondanță directă cu frecvența acceselor convulsive. Pentru accesele cu frecvență înaltă (de câteva ori pe zi) nivelul enolazei specifice neuronale a fost mărit în 50% din numărul total de cazuri.

2. Există o corelație puternică între prezența retardului neuropsihic și motor și nivelul elevat al enolazei specifice neuronale.

3. De asemenea, este remarcată o corelație medie între grupul de copii cu vârsta mai mică de 1 lună și nivelul enolazei. Acest lucru este legat, posibil, cu evenimentele hipoxic-ischemice care au loc imediat după naștere la unii copii.

4. Este remarcată o diferență statistică comparativă între variațiile concentrației enolazei până și după tratamentul cu ceraxon și cortexin. Astfel, putem conchide că aceste preparate sunt factori de neuroprotecție în cazul convulsiilor epileptice la copii

Bibliografie

1. Ben-Ari Y., *Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid. Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy*, Neuroscience, 1985; 14:375-403.
2. Holmes G., *Do seizures cause brain damage*. Epilepsia, 1991; 32(suppl. S):S 14-28.
3. Marksteiner J., Prommegger R., Sperk G., *Effect of anticonvulsant treatment on kainic acid-induced increases in peptide levels*. Eur. J. Pharmacol., 1990; 181:241-246.
4. DeGiorgio C.M., Tomiyasu U., Gott P.S., Treiman D., *Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus*, Epilepsia, 1992; 33:23-72.
5. Cavazos J.E., Das I., Sutula T.P., *Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures*, J. Neurosci, 1994; 14:3106-321.
6. Puleo P.R., Meyer D., Wathen C., et al., *Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction*. N. Engl. J. Med., 1994; 331:5614.
7. Marangos P., Schmechel D., Parma A., Clark R., Goodwin F., *Measurement of neuron specific enolase (NSE) and nonneuronal (NNE) isoenzymes of enolase in*

rat, monkey and human nervous system. J. Neurochem., 1979; 33:319-329.

8. Shimizu A., Suzuki F., Kato K., *Characterization of alpha, beta and gamma human enolase isoenzymes and preparation of hybrid enolases from homodimeric forms*, Biochem. Biophys. Acta, 1983; 748:278.

9. Zomzely-Neurath C.E., *Nervous system specific proteins: 14-3-2 protein, antigen alpha and neuron specific enolase*, Scand. J. Immunol. 1982; 15(suppl.19): 140.

10. Lafon-Cazal M., Bougault I., Steinberg R., Pin J., Bockeaert J., *Measurement of gamma enolase release, immune method for selective quantification of neurotoxicity independently from glial lysis*, Brain Res., 1992; 593:63-68.

11. Royds J.A., Timperley W.R., Taylor C.B., *Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathologic change*, J. Neurol. Neurosurg Psychiatry, 1988;19.

12. DeGiorgio C.M., Correale J.D., Gott P.S. et al., *Serum neuron specific enolase (s-NSE) in human status epilepticus*. Neurology, 1995; 45: 1134-1137.

13. Royds J.A., Aelwyn G., Davies-Jones B., Lewtas N.A., Timperley W.R., Taylor C.B. *Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1983; 46: 1031-1036.

Rezumat

În cadrul multor afecțiuni acute și cronice neurologice, inclusiv și epilepsie, care decurg cu neurodistrucție focală sau difuză are loc eliberarea de proteine, enzime, fermenți neurospecifice din celulele afectate ale creierului în spațiul interstițial și, ulterior, în lichidele biologice ale organismului. Una din direcțiile contemporane de imunodiagnosticare este studierea concentrației serice de proteine neurospecifice, pentru rezolvarea problemelor de diagnostic, monitoring și prognozare a decurgerii procesului patologic. Unul dintre acești markeri este enolaza specifică neuronală. Aceasta din urmă este eliberată atunci când țesutul nervos este traumatizat. Se utilizează pentru diagnosticul stărilor caracterizate prin ischemie și hipoxie cerebrală, precum și studierea patogeniei afecțiunilor neurologice, care decurg cu afectarea barierei hematoencefalice. În ultimii ani a fost depistată creșterea concentrației de NSE în țesutul nervos și în lichidele biologice ale bolnavilor de epilepsie, precum și pe modele animale, la care s-au dezvoltat convulsiile (7, 8).

Summary

In many acute and chronic neurological disorders, including epilepsy, associated with focal or diffuse destruction of the nervous tissue there is a release of proteins, enzymes and neuron-specific markers from affected cells into interstitial space, and later in biological fluids. One of the modern directions of immunodiagnosics is the study of serum concentrations of the neuron-specific proteins that help to solve problems with diagnosis, monitoring and prognosis of disease evolution. One of these markers is the neuron-specific enolase. This protein is released when there is a traumatic lesion of nervous tissue, and is used to diagnose conditions accompanied

by cerebral ischemia and hypoxia, as well as to study the pathogenesis of neurological diseases occurring with the injury of the blood-brain barrier. In recent years, there has been revealed a growing concentration of NSE in nervous tissue and biological fluids of patients with epilepsy, as well as in animal models that have developed seizures.

Резюме

При многих острых и хронических неврологических расстройствах, включая эпилепсию, которые протекают с очаговой или диффузной нейродиструкцией, происходит выделение белков, ферментов и нейроспецифических маркеров из пораженных клеток мозга в межклеточное пространство, а в последующем – в биологические жидкости организма. Одним

из современных направлений иммунодиагностики является исследование сывороточной концентрации нейроспецифических белков для решения проблем диагностики, мониторинга и прогнозирования течения патологического процесса. Одним из этих маркеров является нейрон-специфическая енолаза. Этот белок выделяется при травматическом поражении нервной ткани и используется для диагностирования состояний, сопровождающиеся церебральной ишемией и гипоксией, а также для изучения патогенеза неврологических заболеваний, протекающих с поражением гематоэнцефалического барьера. В последние годы был обнаружен рост концентрации НСЕ в нервной ткани и в биологических жидкостях организма у пациентов с эпилепсией, а также на моделях животных, у которых развивались судороги.

MATERIAL DIDACTIC

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Николай Брико, профессор, академик
РАМН, *Валентин Покровский*, профессор,
академик РАМН

Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова

Истоки эпидемиологии как науки уходят в глубокую древность. Изначально предметом эпидемиологии считались любые массовые заболевания – эпидемии, т.е. популяционный уровень исследования. При этом до основополагающих открытий в области микробиологии в понятие «эпидемия» инфекционного смысла не вкладывали, и различные авторы применяли в случае массовых заболеваний обобщающие названия: «чума», «мор», «поветрие», «повальные» болезни и т.п.

Уже в Древнем мире было ясно, что судить об эпидемиях только на основе знаний об отдельных заболеваниях – это значит *«за деревьями не видеть леса»*. В связи с этим изначально в медицине параллельно с изучением болезней человека (клиника) формировалось изучение заболеваемости населения (эпидемиология). В сочинениях Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) уже существуют обобщения в отношении признаков эпидемий («Семь книг об эпидемиях»). В них указано на *«эпидемическую конституцию мест и лет»*, т.е. приуроченность эпидемий к определенным местам и временным периодам. Также выделен и 3-й признак проявления эпидемий – неравномерность поражения отдельных социальных групп [4]. Гиппократ искал причины «повальных» болезней в воздухе и был одним из первых «миазматиков».

Сегодня мы имеем четкое представление о сути эпидемиологического подхода к изучению болезней человека. Это определение закономерностей распределения заболеваемости по *территории, во времени и среди различных социально-возрастных групп* населения с целью выяснения причинно-следственных связей.

Эта специфическая деятельность составляет основу профилактической деятельности. Результаты эпидемиологических исследований на популяционном уровне лежат в основе разработки

профилактических программ разной направленности и содержания

В добактериологический период (см. таблицу) широко проводились эпидемиологические исследования как у нас в стране, так и за рубежом. Благодаря им медицина обогащалась знаниями, необходимыми для профилактики заболеваний, еще до того, как появились микробиологические, биохимические или другие научные данные об этиологии ряда заболеваний (холеры, цинги, пеллагры, бери-бери и др.).

Говоря о предметной и методической областях исследования, также следует иметь в виду, что в процессе развития науки между ее компонентами устанавливается диалектическая связь, определяющая саморазвитие науки. При этом совершенствование метода меняет представление о сущности предмета – наши знания о предмете углубляются и расширяются, что является в свою очередь фактором, стимулирующим развитие метода, аспектов его приложения, а также уточнение или изменение цели науки [5].

Следующий период развития эпидемиологии – после бактериологических открытий. В этот период отечественная эпидемиология развивалась преимущественно как эпидемиология инфекционных болезней, хотя за рубежом наряду с этим интенсивно проводились исследования и неинфекционных болезней [1, 3].

Следствием бактериологических открытий стало формирование микробиологии, иммунологии и клиники инфекционных болезней, а также и новой эпидемиологии, как раздела инфектологии. По образному выражению О.В. Барояна [3], эпидемиология заняла свое место *«в большом и слаженном симфоническом оркестре – инфектологии»*. Этот процесс структурных изменений в медицине характеризовался углублением знаний о механизме возникновения инфекционных болезней и сопровождался трансформацией не только предмета, но и метода эпидемиологии. Акцент делался на работу в очагах по выявлению источников и механизмов заражения больных инфекционными болезнями.

Следует отметить, что именно во второй период были достигнуты знаменательные успехи в России в теоретических обобщениях в области эпидемиологии инфекционных болезней, которые, выдержав проверку многочисленными на-

Этапы развития эпидемиологии (по В.Д. Белякову, 1995 г. [2] с некоторыми дополнениями)

Этап	Характеристика
Добактериологический (от Гиппократов до середины XIX века)	<p style="text-align: center;">Популяционный уровень</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Концепция эпидемической конституции Гиппократов. 2. Миазматическая гипотеза Гиппократов и Сайденгема. 3. Контагиозная гипотеза, зародившаяся в Древнем мире и развитая Фракасторо и Самойловичем. 4. Изучение эпидемий ряда неинфекционных заболеваний (болезни недостаточности питания и др.). 5. «Игра в цифры», исследования характеризующие инфекционную и неинфекционную заболеваемость (количественная эпидемиология земской медицины).
Бактериологический (с середины XIX века до 50-х годов XX в.)	<p style="text-align: center;">Очаговый уровень</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Формирование и развитие микробиологии, иммунологии, клиники инфекционных болезней. 2. Теоретическое обоснование эпидемиологии как науки об эпидемическом процессе. Д. К. Заболотный – основоположник советской эпидемиологии. 3. Открытие в 20-30-е годы XX века первых кафедр эпидемиологии в СССР (Д. К. Заболотный, Л. В. Громашевский, М. Н. Соловьев). 4. Эпидемиологические школы Л. В. Громашевского, В. А. Башенина, Е. Н. Павловского. 5. Открытие кафедр эпидемиологии в медицинских институтах большинства стран мира и их специфика.
Современный	<p style="text-align: center;">Популяционный уровень</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дальнейшее развитие эпидемиологии инфекционных болезней. 2. Изучение и решение медицинских проблем на популяционном уровне. 3. Эпидемиология как «диагностическая дисциплина общественного здравоохранения».

учными исследованиями и практикой, являются теоретической базой системы борьбы с возникновением и распространением инфекционных болезней. Можно с полным правом говорить о том, что эпидемиология инфекционных болезней – русская наука [10].

Сложившаяся в стране эпидемическая ситуация нуждалась в фундаментальной теоретической базе как для научных исследований, так и для практической работы. Одним из основных ее создателей стал Л.В. Громашевский (1887-1980), сформулировавший учение об эпидемическом процессе, в частности, о механизме передачи

Именно он ввел понятие «эпидемии в широком смысле слова», или понятие **эпидемического процесса**. Эпидемиологию стали определять не только как науку об эпидемиях (в узком смысле слова), но и как науку об эпидемическом процессе во всех его проявлениях: от выраженных эпидемий до разрозненных случаев инфекционных заболеваний. Поэтому основным методом эпидемиологии стало эпидемиологическое обследование очага инфекции, а не «игра в цифры».

Теоретические обобщения бактериологического периода составили важный этап в формировании знаний и способах распространения

инфекционных болезней. Созданная в бывшем Советском Союзе и функционирующая ныне в РФ система эпидемиологического надзора реализуется сетью учреждений государственной санитарно-эпидемиологической службы. Эта система оригинальна, поскольку отечественная эпидемиологическая наука разработала адекватные социально-экономическим условиям страны принципы и технологию сбора, анализа и передачи эпидемиологической информации, что давало возможность объективно и оперативно оценивать эпидемическую ситуацию и своевременно формулировать необходимые управленческие решения. Отечественная система профилактических и противоэпидемических мероприятий на протяжении всей истории обогатилась эффективными методами борьбы с инфекциями и выдержала испытание в трудные для страны времена. Благодаря совместным усилиям работников лечебной и санитарно-эпидемиологической службы, государственной поддержке проводимых мероприятий достигнуты огромные успехи в борьбе с эпидемиями [9]. Современный период развития эпидемиологии – популяционный уровень. Характерно дальнейшее развитие эпидемиологии инфекционных болезней. Перед ней стоит много

нерешенных задач, перечень которых не только не уменьшается, но и увеличивается как за счет классических болезней, изменивших свое лицо (клинико-эпидемиологические проявления), так и новых, открытых недавно инфекций.

Эпидемиология инфекционных болезней в настоящее время представляет собой стройную систему знаний о причинах, условиях, механизмах развития и формах проявления эпидемического процесса, располагает универсальным научным методом и ставит амбициозные цели снижения инфекционной заболеваемости и ликвидации отдельных инфекций.

В последние годы в разных странах мира интенсивно развивается популяционный подход в онкологии, кардиологии, эндокринологии, психиатрии и др. Сумму таких подходов стали называть *неинфекционной эпидемиологией*. Несколько лет назад эпидемиологию неинфекционных болезней рассматривали как некую совокупность методических приемов, заимствованных из традиционного опыта эпидемиологии. Сегодня термин «неинфекционная эпидемиология» прочно вошел в обиход не только за рубежом, но и у нас в стране, и ни у кого не вызывает возражений.

Эпидемиологический метод, сформировавшийся в недрах эпидемиологии инфекционных болезней, оказался чрезвычайно эффективным при изучении закономерностей распространения среди населения различных патологических состояний.

Ряд авторов вполне обоснованно называют эпидемиологию диагностической дисциплиной общественного здравоохранения [3, 5, 6, 7, 11, 15]. В этой связи эпидемиологические исследования служат инструментом, помогающим принимать управленческие решения в сфере общественного здравоохранения, основанные на научных данных, вскрытых причинно-следственных связях и здравом смысле.

В современных условиях эпидемиологические методы исследования успешно используются при изучении факторов риска сердечно-сосудистых, онкологических и многих других заболеваний. Плодотворными эпидемиологические исследования оказались при изучении таких, казалось бы, простых с точки зрения патологии заболеваний, как несчастные случаи на транспорте или на производстве, вызываемых взаимодействием многих факторов. В настоящее время эпидемиологические исследования вносят важный вклад в изучение профессиональных заболеваний и заболеваний, связанных с загрязнением окружающей среды. Эпидемиологические исследования имеют

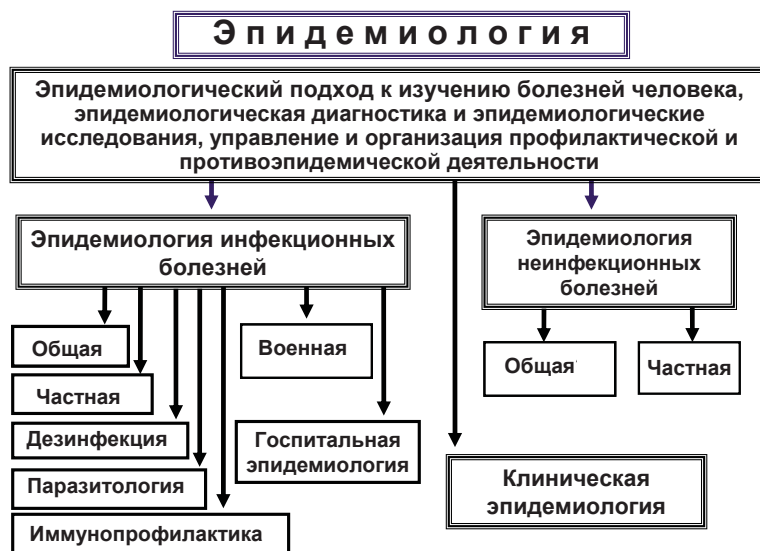
важное значение и в установлении связей, которые имеют опосредованное этиологическое значение.

Глобализация и интеграционные процессы в науке в последние годы определили качественно новый уровень развития эпидемиологии и расширение ее границ. В соответствии с определением эпидемиологии как науки, изложенном в новом паспорте научной специальности «эпидемиология», разработанном экспертным советом ВАК в соответствии с «Номенклатурой специальностей научных работников» [утверждена приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 25 февраля 2009 г. № 59 (зарегистрирован Минюстом России 20 марта 2009 г., регистрационный № 13561)] *Эпидемиология* – это фундаментальная медицинская наука, относящаяся к области профилактической медицины и изучающая причины возникновения и особенности распространения болезней в обществе с целью применения полученных знаний для решения проблем здравоохранения.

Она включает 2 раздела с единой методологией исследования: *эпидемиологию инфекционных* и *эпидемиологию неинфекционных болезней*. Оба эти раздела идентичны по своей сути: они имеют общий предмет изучения – *заболеваемость* (популяционный уровень организации патологии), единый научный метод (*эпидемиологический*) и общую цель – *профилактику заболеваемости*.

Кроме заболеваемости, к предметам эпидемиологии относятся явления, отражающие исходы болезни – смертность, летальность, инвалидизация, временная утрата трудоспособности и даже выздоровление. Все вместе они формируют *предметную область эпидемиологии*. В последнее время предметом эпидемиологических исследований все чаще становятся так-называемые «*состояния предболезни*».

В эпидемиологической практике введено понятие «предэпидемическая диагностика», основанное на учении о предпосылках и предвестниках осложнения эпидемиологической ситуации [13]. Эпидемиология, стремясь ответить на важнейший вопрос – почему возникают и распространяются болезни, «*выбрала*» в качестве основного предмета своей деятельности заболеваемость населения, а не его здоровье в целом. Поскольку любая патология это проявление объективно существующего процесса возникновения и распространения болезней, следовательно, и заболеваемость какой-либо болезнью есть объективное явление, представленное всеми существующими, т.е. выявленными и не выявленными случаями этой



Структура современной эпидемиологии

болезни в данное время и на данной территории. Являясь проявлением процесса возникновения и распространения болезни, заболеваемость отражает (проявляет) влияние на население (известных и неизвестных) причин различного происхождения. Сегодня мы располагаем достаточной информацией о том, что целый ряд заболеваний, выявленных за последние годы, на самом деле были распространены среди населения и ранее (ВИЧ инфекция, гепатит С и др.). Изменившиеся социально-экономические условия подготовили почву для более широкого распространения этих болезней, а технологические возможности – их выявления и последующей регистрации. Осознание такой причинно-следственной связи привело к возникновению идеи вначале выявить различия в частоте случаев заболеваний разных групп населения в разное время, на разных территориях, а затем, сравнивая выявленные различия заболеваемости с набором и активностью различных факторов, попытаться выявить причины, определившие эти различия, т.е. причины возникновения и распространения изучаемой болезни.

В новом паспорте специальности определены и области научных исследований:

- Становление и развитие эпидемиологии как фундаментальной медицинской науки.
- Изучение общих закономерностей и региональных особенностей возникновения и распространения инфекционной и паразитарной заболеваемости населения (эпидемического процесса) для выявления причин, условий и механизмов её формирования.
- Изучение общих закономерностей и региональных особенностей формирования заболеваемости населения неинфекционными болезнями для выявления причин, условий и механизмов её формирования.

- Совершенствование методологии эпидемиологических исследований для повышения уровня доказательности эпидемиологических заключений, в том числе и в клинической практике (клиническая эпидемиология).

- Разработка и совершенствование систем эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга, предэпидемической диагностики для эффективного управления заболеваемостью и сохранения здоровья населения.

- Разработка новых и усовершенствованные профилактических, противоэпидемических средств и мероприятий, а также новых организационных форм управления заболеваемостью для снижения потерь здоровья населения.

- Разработка и усовершенствование системы профилактических и противоэпидемических мероприятий по санитарной охране территорий Российской Федерации.

- Разработка и усовершенствование системы противоэпидемических мероприятий при чрезвычайных ситуациях.

Направление изучения причинно-следственных связей может быть как прямым (от причины к следствию), так и обратным (от следствия к причине). При этом в обоих случаях процесс выяснения этих связей осуществляется на всех уровнях организации жизни – от молекулярно-биологического до популяционного. Именно при таком подходе удастся расшифровать причинные факторы патологии населения.

На наш взгляд, структура современной эпидемиологии включает (см. схему): общую эпидемиологию (эпидемиологический подход к изучению болезней человека, эпидемиологическая диагностика и эпидемиологические исследования, управление и организация профилактической и

противоэпидемической деятельности), эпидемиологию инфекционных болезней (общая и частная), военную эпидемиологию и эпидемиологию неинфекционных болезней (общая и частная). При этом в эпидемиологию инфекционных болезней входят такие разделы, как «иммунопрофилактика», «дезинфекция», «паразитология», которые в свою очередь являются по большому счету отдельными дисциплинами.

В последние годы возникла и интенсивно развивается «госпитальная эпидемиология» – эпидемиология заболеваний, обусловленных пребыванием пациента в больнице и вызванных не только патогенными, но и условно-патогенными микроорганизмами, госпитальными штаммами микроорганизмов, распространение которых принципиально отличается от распространения традиционных инфекций.

Широкое применение эпидемиологических исследований в клиниках привело к формированию нового раздела эпидемиологии – клинической эпидемиологии, которая в свою очередь является основой так-называемой научно-доказательной медицины.

Следует отметить, что эпидемиология инфекционных болезней и эпидемиология неинфекционных болезней находятся на разных ступенях развития. Теоретический, институциональный и практический наукообразующие факторы в полной мере характерны для эпидемиологии инфекционных болезней, которая является теоретической базой системы борьбы с возникновением и распространением инфекционных болезней.

Что касается эпидемиологии неинфекционных болезней, то сегодня является актуальным:

- поиск общих закономерностей эпидемического распространения неинфекционных болезней, т.е. создание теоретической основы этой дисциплины (раздела эпидемиологии);
- необходимость расширения участия эпидемиологов в социально-гигиеническом мониторинге заболеваемости;
- создание специализированных групп, отделов при департаментах охраны здоровья населения, либо в рамках санитарно-эпидемиологической службы.

Эпидемиологические исследования неинфекционных болезней проводятся сегодня главным образом научными учреждениями клинического профиля, например, онкологическими, кардиологическими, психиатрическими и т.д. Вместе с тем, эпидемиология большинства неинфекционных болезней в основном носит описательный характер, тогда как их причины и патогенез изучены недостаточно. Лишь для некоторых групп болезней, в частности, сердечно-сосудистых, разработаны

общие гипотезы, объясняющие причины, механизм их распространения и разработаны некоторые профилактические программы [8, 12, 14].

Независимо от масштабности и территориальной приуроченности, выделяют три уровня профилактики: первичный (причинные факторы), вторичный (ранняя диагностика и лечение болезни) и третичный (реабилитационный). Последние два уровня профилактики реализуются главным образом работниками лечебной сети, в то время как первый – профилактического здравоохранения.

Не менее важной задачей является разработка концепции преподавания эпидемиологии неинфекционных болезней и методическое обеспечение данного модуля, а именно создание учебных пособий как для студентов, так и для преподавателей

Литература

1. Башенин В.А., Общая эпидемиология. Ленинград, Медгиз, 1936.
2. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х., *Эпидемиология: Учебник*. Москва, «Медицина», 1989, 415 с.
3. Беляков В.Д., Семенов Т.А., Шрага М.Х., *Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний*, Москва, 2001.
4. Гиппократ., *Избранные книги*. Перевод с греческого проф. В.И. Руднева. Репринтное воспроизведение издания 1936 г. Москва: «Сварог», 1994 г., с. 736.
5. Далматов В.В., Стасенко В.Л., *Современная эпидемиология: предмет, метод, цель. Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2008; 5: 8-14.
6. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х., *Эпидемиология: Учебник*, СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005, 752 с.
7. Мак Манн Б., Пью Т., Ипсен Д., *Применение эпидемиологических методов при изучении неинфекционных заболеваний*. Москва: «Медицина», 1965.
8. Махмудов Б.Х., *Популяционные исследования ишемической болезни сердца и некоторые вопросы организации и осуществления её многофакторной профилактики среди населения*. Автореф. док. мед. наук. Москва, 1987.
9. Онищенко Г.Г., *Санитарно-эпидемиологическое благополучие среды и здоровье детского населения*. Ж. микробиол., 2008; 6: 15-19.
10. Покровский В.И., *Роль эпидемиологической науки и практики в охране здоровья населения страны*. Ж. микробиол., 2003; 5: 34-40.
11. Шляхтенко Л.И., Лялина Л.В., *Определение и предмет современной эпидемиологии*. Журнал эпидемиол., 1997, 1: 94-99.
12. Чазов Р. Г., Вихерт А.М., Оганов Р.Г., *Эпидемиология основных сердечно-сосудистых заболеваний в СССР*. Труды АМН СССР, т. 1, Москва, 1986, с. 36 – 52.
13. Черкасский Б.Л., *Эпидемиологический диагноз*. Ленинград: «Медицина», 1990, 208 с.
14. *Эпидемиология неинфекционных болезней*. Под ред. А.М. Вихерта и А.В. Чаплина, Москва, 1990.

15. Gordon J., *Epidemiology: The diagnostic Discipline of Public Health*. The Royal Sanitary Institute Journal, 1954, 74, (7).

Summary

The article presents key issues related to the epidemiology definition, subject field and epidemiology methods. It is given the definition and characterization of an epidemiological approach of human diseases studying. The stages of epidemiology development are described as well. In this article are discussed the structure and content of modern epidemiology as the basic medical sciences relevant to prophylactic medicine field. Are presented the main directions of epidemiology research.

Резюме

В статье обсуждаются ключевые вопросы, связанные с определением предмета, предметной области и методов эпидемиологии. Дается определение и характеристика эпидемиологического подхода к изучению болезней человека. Прослеживаются этапы развития эпидемиологии. Рассматривается структура и содержание современной эпидемиологии как фундаментальной медицинской науки, относящейся к области профилактической медицины. Приведены основные направления исследования эпидемиологии.

IMPLICAȚIILE EPIDEMIOLOGIEI ÎN SĂNĂTATEA POPULAȚIONALĂ

Aurel Ivan, dr., prof. univ.,
UMF "Gr. T. Popa", Iași (România)

I. Epidemiologia în istoria existenței umane

Încă de la începuturile existenței sale, omul a fost preocupat de protecția sănătății și prin aceasta – a vieții, sintetizată în dictonul: „*Este mai ușor să previi o boală decât să tratezi*” (Hipocrat, 460-377 î.e.n.). Hipocrat a fost primul care a pus bazele metodologiei epidemiologice, realizând modele de anchetă populațională asupra stării de sănătate și de boală, elaborând metodele anamnezei, observației, descrierii, comparației, reușind să stabilească relații de cauzalitate și principii de prevenție dezvoltate în cărțile sale: „Despre aer, ape și locuri” și „Despre epidemii”. Hipocrat și cei care l-au urmat au dovedit că prevenția bolilor se realizează prin cunoașterea și neutralizarea acțiunii factorilor care determină „discrazia” și prin promovarea acelor care asigură „eucrazia” (homeostazia).

Medicina prevențională, bazată pe concepții epidemiologice, a apărut și s-a dezvoltat ca o necesitate de a proteja sănătatea indivizilor și colectivităților cu mult înainte ca acestea să aibă posibilități de a-și trata bolile. Conturarea unui concept prevențional de factură epidemiologică s-a realizat treptat, prevenția

impunându-se ca o modalitate de a lupta pentru conservarea calității vieții, devenind un imperativ al tuturor timpurilor.

Medicina Romei antice a fost marcată de Celsius care, deși nu era medic, a imprimat medicinei timpul un caracter prevențional, pe care-l găsim în lucrarea sa enciclopedică „De Re Medicina”. În aceeași perioadă numeroase epidemii au fost descrise de Galen, a cărui operă cu referire la medicina preventivă și cea terapeutică a influențat timp de 13 secole medicina din Europa.

Concepții de medicină prevențională se vor găsi apoi în „Canonul științei medicale” a lui Avicena; în „Reguli generale de medicină” scrise de Averroes și în „Cartea cu sfaturi” a lui Maimonide.

Fără a insista pe contribuțiile aduse de medicina bizantină, de cea a califatelor arabe, amintim că în perioada Renașterii medicina cunoaște o dezvoltare rapidă, urmare a beneficiilor oferite, încă de la început, de revoluția tehnică și industrială. În această epocă medicina preventivă și științele ei de bază – epidemiologia și igiena – se bazează tot mai mult pe observații, descrieri, dar și pe analize dublate de experiență pentru cunoașterea și promovarea factorilor sanogeni și combaterea celor nesanogeni.

Medicul italian Lodovico Corano (1462-1566) a realizat lucrarea „Avantajele vieții cumpătate”, publicată în 1566 și 1558 și republicată în 1699 și 1772, la Padova, Italia, în care scrie: „*O, de o mie de ori sfântă și inocentă cumpătate! Singura consolare, singurul refugiu al naturii, singura mamă dragă a vieții umane; singurul medicament adevărat, atât pentru spirit cât și pentru trup! Ce laude meriți să-ți aducă muritorii! Cu ce duioșie, afecțiune și promptitudine ar trebui să te îmbrățișeze cu toții! Numai tu le oferi mijloacele de a-și păstra cele două bunuri, cele mai mari de care se bucură pe pământ, vreau să spun: viața și sănătatea!*”.

Marele filozof francez René Descartes (1596-1650) a promovat ideea experimentului și prin concepțiile sale despre unitatea organismului, despre sănătate și boli a influențat puternic gândirea medicală a timpului său, cu prioritate medicina preventivă.

Un alt medic italian, Bernadino Ramazzini (1633-1714), a scris un tratat cu tema: „Arta păstrării sănătății”, publicat în 1724, la Leiden, Olanda, în care, între altele, referindu-se la scrierile lui Hipocrat, Galenus și Aristotel privind „prevenirea înainte de toate”, menționează: „*Am realizat acest tratat despre o ramură a medicinei pe care o numim apărătoare, pentru ca cei care o respectă nu vor mai fi obligați, atât de des, să recurgă la medicina care nu are drept obiect decât vindecarea bolii*” (prima definire a medicinei preventive cunoscută în „istoria medicinei”).

Sudenhaim, unul dintre fondatorii epidemiologiei universale, numiți și „Hipocrat al englezilor”, s-a remarcat prin strălucitele sale observații și descrieri ale epidemiologiei holerei, variolei, malariei, tuberculozei ș.a., fiind primul care, pe baza febrei, împărțea bolile în transmisibile și netransmisibile.

Graunt realizează pentru prima dată, la Londra, în 1662, vaste evaluări epidemiologice asupra morbidității și mortalității și scrie prima carte de epidemiologie din lume – „Natural and political observations. Mode upon bills of mortality”.

În secolul al XVIII-lea se remarcă cercetările epidemiologice ale lui Mead, Howard, Chadwick, Snow, Simion în Anglia și Shattuck, Budd și Gerhad în SUA. Sfârșitul acestui secol este marcat de practicarea variolizării științifice de către medicul englez Eduard Jenner, primul vaccinolog din istoria omenirii, căruia îi datorăm și succesele ulterioare, din perioada 1967-1980, în realizarea eradicării, pentru prima dată, a unei boli grave cum era variola.

În aceeași etapă, J.P. Franck a scris primul tratat de epidemiologie, igienă și organizare sanitară, iar în anul 1850 s-a reunit la Londra „Societatea Epidemiologică”, unde se amintește că, alături de alte metode, statistica oferă epidemiologiei un mijloc eficient pentru a analiza anumite manifestări legate de sănătate și/sau boală.

Evenimentele științifice și sociale din secolul al XIX-lea au pus bazele medicinei contemporane, iar epidemiologia și, în general, medicina preventivă face un salt enorm odată cu descoperirile lui Pasteur și ale altor numeroși savanți.

Epidemiologia, prevenția și combaterea bolilor transmisibile vor beneficia, de aici înainte, și de înțelegerea etiologiei unor boli, ca urmare a lucrării „Teoria asupra germenilor și aplicațiile sale în medicină și chirurgie”, elaborată de Pasteur, Jubert și Chamberland și prezentată la Academia de Medicină din Paris în 1868, când, cu aceeași ocazie, în cinstea lui Jenner, Pasteur propune utilizarea termenilor de *vaccin* și *vaccinare*.

În aceste condiții, epidemiologia, alături de descrieri, analize și experimente, elaborează noi metode și mijloace de intervenție, precum vaccinările și decontaminarea. La acestea se adugă noțiunile teoretice și practice de aseptie și antisepsie, elaborate de Gordon (1789), Holmes (1843), Semelweis (1847) și Lister (1895).

Între marii epidemiologi se înscriu acum, în Anglia, W.Farr și J. Snow, și H. V. Frost din SUA, care elaborează, în 1923, modele mecanice și matematice pentru a demonstra răspândirea populațională a bolilor transmisibile.

Secolul al XX-lea reprezintă pentru epidemio-

logie o altă etapă, de amplă dezvoltare, ca urmare a descoperirii de noi vaccinuri, seruri prevenționale, a penicilinei (Fleming, 1921; Flory și Chain, 1940), a sulfamidei (Domagk, 1935), a detergenților cationici (Jacobe și Heidelberg).

Medicina preventivă științifică se dezvoltă rapid și pe teritoriul României de astăzi, la început sub forma carantinelor, și apoi a „Comisiei doftorilor” în Muntenia și a „Sfatului doftoricesc” în Moldova. Primele scrieri de medicină preventivă sunt realizate de C. Caracas în 1830, C. Vârnab și V. Episcopescu, în 1846, pentru ca în 1853 să fie elaborată prima legislație medico-sanitară.

În 1884, la București are loc primul Congres al medicilor, medicilor-veterinari și al farmaciștilor, având ca tematică prioritară aspectele de medicină preventivă (de exemplu: I. Felix – „Despre dezinfectie”; S. Chernbach – „Despre teoria microbilor în raport cu mijloacele de ferire și tămăduire a bolilor molipsitoare”). Davilla, Babeș, Cantacuzino, Nicolau sunt doar câțiva dintre savanții români care au pus bazele medicinei românești, în general, și a celei prevenționale, în particular.

Putem spune, deci, că de-a lungul vremii „epidemiologia hipocratică” și-a îmbogățit arsenalul de metode și mijloace, beneficiind de descoperirile științifice cu caracter medical și nemedical, devenind o știință de larg interes, cu o metodologie accesibilă și necesară celor mai diferite domenii ale medicinei.

Astfel, metodelor vechi, dar valabile și astăzi, li s-au adăugat cele analitice, experimentale, screeningul, statistica, matematica, informatica (computerul), supravegherea epidemiologică, deducția și prognoza, biotehnologiile, genetica, educația și evaluările raportului dintre costurile și beneficiile acțiunilor prevenționale.

II. Epidemiologia și sănătatea omului contemporan

Medicina modernă, în ansamblul ei, beneficiază de metodologia epidemiologică pentru studiul variației populaționale a fenomenelor, în aprecierea implicațiilor socioeconomice ale sănătății și bolii și în elaborarea programelor prevenționale.

Astăzi promovarea sănătății nu poate fi concepută fără înțelegerea semnificației conceptului epidemiologic conform căruia problemele bolilor și ale sănătății trebuie abordate prin prisma noilor interrelații apărute în ecosistemul uman, caracterizat, pe de o parte, prin efectele sanogene și, pe de alta – de cele nesanogene, induse de schimbările profunde și uneori brutale, în relațiile dintre oameni, dintre aceștia și mediile natural și socioeconomic.

Conceptul epidemiologic are, de asemenea, în ve-

dere și valoarea procesului educațional, promovând conceptul după care prevenția trebuie și poate fi opera beneficiarilor, a comunităților umane care își vor modela, spre binele lor, anumite comportamente.

Cu aproape două decenii în urmă, tema principală de discuție la bienala Asociației Internaționale de Epidemiologie de la Los Angeles a fost intitulată: "Epidemiologia și viitorul sănătății lumii", menționându-se, între altele, că marile succese obținute, la nivel planetar, în prevenția și combaterea bolilor sunt rezultatul utilizării metodologiei epidemiologice în elaborarea și eficientizarea programelor pentru sănătate.

Cu aceeași ocazie, se aprecia că epidemiologia este o știință de neînlocuit pentru identificarea și studierea fenomenelor care condiționează sănătatea, precum și pentru cunoașterea factorilor proveniți din mediul natural și cel social și care pot afecta starea de sănătate.

Epidemiologia comunitară și clinică, prin evaluările sale bazate pe o metodologie specifică, contribuie la elaborarea politicii și a programelor de promovare a sănătății la nivelurile național și mondial, concept luat în discuție în 1990, cu ocazia simpozionului organizat de OMS și Asociația Internațională de Epidemiologie, având ca temă "The Challenge of Epidemiology".

Cursul organizat în 1992 de către Center Disease Control și Emory University, la Atlanta, Georgia, SUA, pentru personalul departamentelor implicate în promovarea sănătății populaționale, a avut o temă semnificativă: "The Epidemiology in action".

OMS reevaluează și reactualizează periodic orientările și obiectivele *Declarației de la Alma-Ata*, din 6-12 septembrie 1978, privind "Asistența primară a stării de sănătate", evidențiind rolul epidemiologiei și al medicinei preventive în general, în a promova sănătatea considerată a fi „*un drept uman fundamental*”, atingerea nivelului cel mai înalt posibil de sănătate fiind un scop social deosebit de important, la scară mondială, a cărei realizare necesită acțiunea multor altor sectoare sociale și economice, pe lângă cel al sănătății.

Natura multidimensională a promovării sănătății se impune, astfel, a fi privită în sensul că aceasta este dependentă de dezvoltarea socială și economică și contribuie la ea, iar unul dintre obiectivele majore ale epidemiologiei este și educația privind problemele de sănătate, metodele de identificare a lor și de realizare a prevenției și controlului.

În prezent, chiar și unele dintre țările cele mai dezvoltate au ajuns să evalueze contradicția dintre prețurile ridicate ale asistenței și beneficiile pentru sănătate scăzute ale sistemelor care promovează o asistență complexă și costisitoare, impuse de imperatiile unor tehnologii medicale derivând din interese

ale unor industrii producătoare de bunuri de consum medical.

Epidemiologia contribuie, atât prin intervenția sa la nivel comunitar, cât și la cel clinic, la îmbunătățirea calității vieții și la obținerea de beneficii maxime în promovarea sănătății, pentru majoritatea populației, fiind recunoscut faptul că pe măsură ce oamenii sunt mai sănătoși, devin mai capabili să contribuie la dezvoltarea socială și economică. O astfel de dezvoltare va disponibiliza, la rândul ei, resursele adiționale și energia socială necesare dezvoltării societății.

Numai atunci când prezintă un nivel acceptabil al sănătății, indivizii, familiile și comunitățile pot să se bucure de toate beneficiile vieții. Promovarea sănătății este, de aceea, esențială pentru progresul social și economic, așa încât acțiunile de îmbunătățire a sănătății și a situației socioeconomice trebuie să fie privite, mai degrabă, ca reciproc avantajoase decât competitive.

În prezent, peste tot în lume se apreciază că epidemiologia se concentrează selectiv supra combaterii riscurilor pentru sănătate, combătând astfel, direct sau indirect, sărăcia. Epidemiologia catalizează dezvoltarea societății prin susținerea activităților care promovează sănătatea și previn îmbolnăvirile în comunitate.

Este unanim acceptat faptul că epidemiologia stimulează prin educație, participarea comunității, a indivizilor și familiilor la asumarea responsabilităților pentru sănătate și bunăstarea proprie și a celorlalți din comunitate. Oamenii sunt stimulați să-și dobândească capacitatea de a aprecia o situație de risc și de a evalua diferitele posibilități de înlăturare a acesteia.

Epidemiologia învață comunitatea, inclusiv structurile sale socioeconomice, să înțeleagă nevoile pentru sănătate, asigurând informațiile accesibile cu privire la consecințele favorabile și adverse ale intervențiilor prevenționale și ale costurilor estimate.

În sfârșit, epidemiologia, prin metoda supravegherii epidemiologice, asigură elaborarea a ceea ce OMS definește „Programul stării de sănătate națională”, care constă, în principal, în evaluarea problemelor de sănătate la nivel național, în contextul socioeconomic, identificarea ariilor susceptibile de schimbare și formularea programelor prioritare care să ducă la aceasta.

În promovarea conceptului prevențional hipocratic, mereu actual, epidemiologia asigură orientările medicinei contemporane universale spre a face ca „*medicina, arta de a lupta cu boala*” să devină „*arta de a preveni bolile*”.

Putem spune că în secolul XXI, caracterizat prin pătrunderea vertiginosă a omului în domenii care îi asigură cunoașterea mecanismelor vieții, a miste-

relor celulei, a infinitului complex, prin dezvoltarea ingineriei genetice, a biologiei moleculare, a medicinei genomice, a informaticii, se pun bazele unui salt spectaculos în direcția elaborării unei strategii globale de promovare a sănătății, de cunoaștere și prevenție a proceselor epidemiologice ale bolilor transmisibile și netransmisibile.

III. Epidemiologia și medicina omului sănătos

Când, în 1994, Pièrre Délore a elaborat conceptul de *medicina omului sănătos* (MOS), preluat și dezvoltat ulterior de alți specialiști, l-a considerat ca fiind unul dintre cele două compartimente fundamentale ale medicinei moderne. Nimeni nu a văzut în MOS un oponent al medicinei omului bolnav (MOB), ci dimpotrivă, s-au întrevăzut beneficii de mare valoare pentru ambele domenii.

Conceptul de MOS este o expresie a orientărilor întâlnite pe plan mondial, care urmăresc să modeleze noi baze teoretice și practice pentru medicina prevențională, să elaboreze noi concepții în domeniul epidemiologiei și protecției sănătății umane. Acest concept a stimulat, în mod nebănuț, la nivel planetar, activitățile de medicină prevențională, axate pe acțiuni de prevenție primară și secundară.

Conceptul de MOS a fost redimensionat în programul OMS „Sănătate pentru toți în anul 2000”, elaborat în 1975 și prezentat în 1978 la Conferința OMS de la Alma-Ata cu tema „Îngrijirile primare ale sănătății” și în conținutul a numeroase acțiuni naționale și colaborativ-internaționale.

Experți ai OMS, dar și specialiști de vază din țările industrializate consideră că MOS apare ca singura alternativă a viitorului, apare ca o necesitate pentru umanitate, întrucât având ca obiectiv primordial, ca și epidemiologia, asigurarea prevenției primare, prin cooperare populațională, are o adresabilitate nelimitată și un cost redus.

În 1945, în SUA s-a impus atenției preocupările de

MOS promovate încă din 1930 de către Health Maintenance Organization (HMO) și care are la bază concepția conform căreia este mai rentabil a păstra, cât mai mult timp, o bună stare de sănătate și a aplica tratamentele adecvate în stadii cât mai timpurii ale bolii.

Activitățile HMO, care în SUA s-au extins la scară națională și ulterior în multe țări, punând accentul predominant pe medicina prevențională și pe acordarea operativă a îngrijirilor primare, a contribuit la o constantă reducere a costurilor pentru sănătate. În acest fel, protecția sănătății devine accesibilă celor mai diferite categorii populaționale, a căror cooperare crește prin aplicarea unor vaste programe de educație pentru sănătate.

MOS, ca un concept nou, mai cuprinzător al medicinei prevenționale, unde epidemiologia, prin metodele sale, are o prezență hoărătoare, presupune noi orientări, adaptări și necesită învingerea multor obstacole, fiind vorba de acel domeniu al medicinei care, deși atât de eficient, nu furnizează rezultate și nu are, aparent, nimic senzațional. Totuși, deja s-au acumulat multe dovezi științifice, inclusiv epidemiologice, care atestă că MOS este singura în măsură să acționeze eficient, la nivel populațional, pentru a-l face pe fiecare om să înțeleagă adevărata valoare a sănătății și vieții.

MOS, acest compartiment al medicinei plin de umanism, acționează în mod activ, pe bază de programe, cu implicare multidisciplinară, pentru a prospecta starea biologică a populației în raport cu condițiile de muncă și viață cotidiană, concomitent cu depistarea și neutralizarea factorilor nesanogeni ambientali, ocupaționali și comportamentali în vederea optimizării și modernizării acțiunilor de promovare a sănătății.

În acest mod, strategia inclusă în conceptul de MOS dă procesului de dezvoltare economico-socială a națiunilor o dimensiune mai umană. Sănătatea apare, astfel, un criteriu de evaluare a calității acestei dezvoltări.

Unele dintre obiectivele MOS și ale epidemiologiei

➤ Obiectivul major: Crearea unui sistem global de protecție a sănătății colectivităților umane, care să asigure reducerea continuă a numărului oamenilor nevoiți să apeleze de timpuriu la prestații medicale reparatorii sau recuperatorii (MOB).
➤ Dezvoltarea prestațiilor de prevenție primară prin cooperare populațională, realizată prin educația pentru sănătate.
➤ Omul sănătos trebuie privit ca furnizor de mijloace materiale pentru prestațiile de MOS și MOB.
➤ MOS și epidemiologia pot transforma medicina din „arta de a trata bolile” în „arta de a preveni bolile”.
➤ Prestațiile de MOS și epidemiologie pot face ca structurile ecosistemului uman să devină „clinici ale omului sănătos”.
➤ MOS poate asigura conservarea stării de sănătate populațională pe termen lung și la costuri accesibile.

Implicațiile medicale ale MOS, reflectate în reducerea sistematică și pe termen lung a incidenței și prevalenței bolilor de toate cauzele, se răsfrâng benefic asupra MOB, care astfel devine mai eficientă, nemaifiind supusă „presiunii” aflului de bolnavi, inclusiv prin reducerea proporției de cazuri grave ca urmare a depistării active realizate de MOS. Deci un număr mai mic de bolnavi, în stare mai puțin gravă, vor fi tratați mai bine și la un cost mai scăzut.

Implicațiile economice ale activităților MOS și MOB sunt tot mai insistent evaluate, ca urmare a creșterii în ritm alert a costurilor pentru sănătate până la nivelul greu de suportat chiar și pentru țările puternic dezvoltate. Ca atare, nu se poate trece cu vederea că $\frac{3}{4}$ din populația lumii aparține țărilor în dezvoltare, cu posibilități economice reduse.

MOS apare ca o alternativă, ca o nouă orientare determinată de faptul că investițiile pentru MOB au devenit tot mai costisitoare, nejustificându-se printr-o scădere semnificativă a morbidității și mortalității de cauze variate.

În concluzie, se poate spune că medicina contemporană se orientează spre a face ca medicina, „arta de a trata bolile” să devină „arta prevenirii bolilor”, spitalul rămânând „clinica omului bolnav”, iar ecosistemul uman, cu structurile și interrelațiile sale complexe – „clinica omului sănătos”.

Răspunzând unor asemenea deziderate, experții OMS J. Fabre și Th. Krafft menționau, cu peste două decenii în urmă: *“Dacă secolul al XIX-lea a fost pentru medicină al diagnosticului, secolul al XX-lea – al terapiei, secolul al XXI-lea va fi, cu siguranță, al prevenției bolilor”*.

În acest mileniu, când omul dispune de atâtea posibilități, medicina și, în cadrul ei, epidemiologia va face cu siguranță saltul necesar spre elaborarea unei strategii globale de promovare a sănătății și pentru o mai bună cunoaștere și prevenție a proceselor epidemiologice a bolilor, indiferent de natura lor cauzală.

Rezumat

Este descris istoricul epidemiologiei, care pe tot parcursul existenței umane s-a dezvoltat ca o necesitate de a proteja sănătatea indivizilor și colectivităților, cu mult înainte ca acestea să aibă posibilități de a-și trata bolile. Sunt prezentate implicațiile epidemiologiei în sănătatea omului contemporan și argumentat conceptul că epidemiologia este unul dintre cele două compartimente fundamentale ale medicinei moderne – medicina omului sănătos, cât și orientarea medicinei contemporane de la „arta de a trata bolile” la „arta prevenirii bolilor”.

Summary

This article describes the history of epidemiology, which throughout human existence has developed as a ne-

cessity to protect the individuals and communities health long before they have opportunities to treat their diseases. Are presented implications of epidemiology in contemporary human health and argued concept that epidemiology is one of two basic sections of modern medicine - the healthy human medicine and modern medicine orientation from the “art of treating diseases” to the “art of preventing diseases.”

ПРОФИЛАКТИКА РАСПРОСТРАНЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ

Ион Цыбырнэ, др. хаб., проф.,
Василий Андреев, др. хаб., проф.,
ГУМФ им. Николая Тестемицану

О значимости проблемы неинфекционных заболеваний опорно-двигательного аппарата и хронических артритов свидетельствуют данные об их количестве, инвалидности и экономическом ущербе.

Так, в России за 10 лет (1988-1997) количество больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата выросло с 7,5 млн. до 11,2 млн., т. е. более чем на 40%.

В США артритами (в широком смысле) болеет более 42 млн. человек, из них 7 млн. стали инвалидами.

В Канаде болезни опорно-двигательного аппарата среди всех хронических болезней занимают первое место по распространенности, по инвалидности и по затратам на лечение (В. А. Насонова, П. Г. Халтаев, 2001).

К неинфекционным заболеваниям опорно-двигательного аппарата относят остеопороз, остеоартроз (остеоартрит), остеохондроз, подагру, боли нижней части спины (грыжи позвоночных дисков, спондилезы, сколиозы и др.). Круг болезней, сопровождающихся болями в нижней части спины, настолько широк, что диагностируется лишь небольшая их часть (В. А. Насонова, П. Г. Халтаев, 2001).

В профилактике, диагностике, оказании квалифицированной медицинской помощи, в том числе и на поликлиническом уровне, больным с неинфекционными болезнями опорно-двигательного аппарата и хронических артритов имеется еще много нерешенных вопросов.

Остеопороз

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, приводящее к хрупкости кости и переломам

из-за уменьшения массы и нарушения микроархитектоники костной ткани (Л. И. Беневоленская, Н. В. Торопцева, 2008).

Особенно высок риск переломов позвоночника, нижней части предплечья, шейки бедра и других костей у людей старших возрастных групп. В России у лиц старше 50 лет остеопороз выявлен у 30,5-33,7% женщин и 22,8-24,1% мужчин (Л. И. Беневоленская, Н. В. Торопцева, 2008). Своевременное выявление у лиц с повышенным риском развития остеопороза – основа успеха профилактики.

В профилактике остеопороза важную роль играют повышение физической активности, особенно у людей старших возрастных групп, правильное питание, с достаточным количеством солей кальция (молоко и молочные продукты – творог и др.), белка, витамина Д, борьба со стрессами, нормальный вес тела, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, систематический прием лекарственных препаратов кальция (кальцитонин и др.), поддерживающих плотность костной массы и снижающих риск переломов.

Остеоартроз (остеоартрит)

Остеоартроз (ОА) характеризуется поражением всех компонентов сустава – хряща, синовиальной оболочки, капсулы, околоуставных мышц, связок, субхондральной кости и т. д. (Л. И. Алексеева, 2008).

Остеоартрит характеризуется преждевременным старением и дегенерацией хряща, склерозом субхондральной кости и образованием остеофитов (J. I. Pang et al., 2011). Это наиболее распространенное заболевание с поражением суставов кистей, тазобедренных, коленных и др. в возрасте 50-70 лет.

По данным С. V. Wenham, P. G. Conaghan (2010), 81% людей страдает остеоартритом. В США остеоартритом болеет более 20 млн. человек взрослых, в Швеции – 30-43% женщин и 15-25% мужчин (Л. И. Алексеева, 2008).

Причины нарушения метаболизма и мутации хряща еще не выяснены. Целостность суставного хряща поддерживается клетками хондроцитами. При старении хондроциты теряют способность к пополнению (N. Fukui et al., 2011).

Предполагают, что причинами ОА являются микротравматизация сустава, нарушение кровообращения в суставе, наследственные, профессиональные (фермеры, футболисты и др.), избыточная масса тела и т.д.

В патогенезе ОА наблюдается дисбаланс между регенерацией и дегенерацией суставного хряща. Представлены также в патогенезе роль генетических, механических, эндокринных факто-

ров, провоспалительных медиаторов – цитокинов (ИЛ-1, ФНО-альфа, пл-6), NO – активных форм кислорода, липидных медиаторов, повышенной активности протеолитических ферментов, роль самой синовиальной оболочки, суставного хряща, субхондральной кости (L. Lapai et al., 2010).

Дегенерация хряща вызывает остеосклероз и деформацию суставных поверхностей эпифизов, разрастание краевых остеофитов, синовит и фиброз синовиальной оболочки, склероз и сморщивание капсулы сустава, что ведет к стойкой деформации последнего.

Начало заболевания обычно протекает скрыто и больные обращаются к врачу в довольно далеко зашедших стадиях процесса, главным образом по поводу небольших тупых болей к вечеру в тазобедренном или коленном суставах, в дистальных межфаланговых суставах кистей, реже во многих суставах (полиартрит), медленно развивающейся деформации суставов при нормальной температуре тела и показателях крови. Посему затруднена диагностика и раннее проведение лечебных мероприятий.

В диагностике морфологической оценке хряща и целого органа ОА применяют инструментальные методы исследования – обычную рентгенографию сустава, магнитно-резонансную томографию, доплеровскую ультрасонографию, ультразвуковое сканирование, компьютерную томографию и др. (J. Czubak et al., 2010; F. W. Roemer et al., 2011). Диагностическую поддержку инструментальным исследованиям обеспечивают лабораторные анализы – исследование синовиальной жидкости (повышение концентрации цитокинов, липидных медиаторов, протеолитических ферментов и др. ингредиентов), биопсия синовиальной оболочки и т. д.

Диспансерному наблюдению подлежат, в первую очередь, больные трудоспособного возраста с локализацией процесса в крупных суставах. Задачей вторичной профилактики является предупреждение прогрессирования процесса, сохранение и восстановление функции сустава. Больным рекомендуют правильный режим труда, быта, питания (при избыточном весе – похудение, перевод на работу, не связанную с длительным стоянием, ходьбой, бегом, поднятием и ношением больших тяжестей и т. д.). С целью воздействия на метаболизм хряща, особенно на ранней стадии заболевания, применяют биостимуляторы – алоэ, стекловидное тело, солкосерил, витамины и добавку – хондроитиновый комплекс, состоящий из глюкозамина и хондроитина (K. L. Miller, D. O. Clegg, 2010).

Для снятия или уменьшения болей применяют

анальгетики (парацетамол и др.), целебрекс, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – ибупрофен, индометацин и др. (Е. Л. Насонов и соавт., 2008; S.G. Petersen et al., 2011), с последующим применением биостимуляторов и витаминов. Если больные не реагируют на анальгетики и НПВП, то во внутрь сустава вводят кортикостероиды (L.Di Sante et al., 2010), плазму (S. Honsawek, M. Chayanupatkul, 2010), плазму, обогащенную тромбоцитами (M. Battaglia et al., 2011), лейкомассу с мезенхимальными стволовыми клетками (H. S. Varma et al., 2010), гиалуроновую кислоту (B. Palmieri et al., 2010; A. Szabo et al., 2011). Е. Л. Насонов и соавт. (2008) рекомендуют лекарства и другие ингредиенты вводить в сустав не более одного раза в три месяца.

Х. Р. Sheng, Т. V. Fan (2010) при ОА применяли электроакупунктуру, Х. М. Ren et al. (2010) – облучение сустава лазером и иглоукалывание. Эти методы снимали боль и улучшали функцию сустава.

Важным компонентом вторичной профилактики больных с ОА является воздействие физических факторов на сустав/суставы: лечебная физкультура, массаж, разработки сустава на технических приборах, особенно с тяжелым вариантом течения, чтобы уменьшить полную зависимость от помощи других людей.

Разработка сустава/суставов на технических приборах проводится также до и после оперативных вмешательств, например, при эндопротезировании коленного сустава и т. д. (А.К. Akodu et al., 2011).

Применяются также местное воздействие на сустав/суставы физиотерапевтических процедур – ионофорез медикаментозных средств, электропроцедуры, аппликации диметилсульфоксида в виде гелей, мази, водного раствора, а также природных факторов на курортах Евпатории, Мацесты, Пятигорска, Хмельника, Одессы, Кагула (Молдова) и др. С целью профилактики обострений ОА в поликлинических условиях систематически больным применяют НПВП, другие методы и мероприятия.

В результате дифференцированного подхода к комплексному противорецидивному лечению в течение 3-5 лет в поликлинических условиях В. С. Ковнацкому и Р. К. Коцугу (1985) удалось предотвратить наступление нетрудоспособности у 68% больных ОА.

Подагрический артрит

Подагрический артрит (ПА) – системное заболевание при котором нарушается мочекислый обмен и в различных тканях откладываются кристаллы моноурата натрия, приводящие у лиц с

гиперурикемией к развитию воспаления, обусловленного внешнесредовыми и генетическими факторами (В. Г. Барскова, Ф. М. Кудяева, 2008).

ПА страдают от 1 до 3% взрослого населения. Причинами ПА являются ожирение, артериальная гипертония, прием некоторых лекарств, генетические дефекты, злоупотребление алкоголем и др.

В основе развития ПА лежит сложное взаимодействие различных типов клеток с кристаллами уратов, приводящее к нарушению баланса между синтезом провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. Отложение кристаллов уратов в суставах, тканях – основной механизм развития острого и хронического артрита.

Взаимодействие кристаллов уратов с различными клетками (моноциты, макрофаги, нейтрофины и др.) в суставах приводит к большему синтезу цитокинов, хемокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, супероксидных кислородных радикалов, протеиназ и др. В свою очередь медиаторы кинины, гистамин индуцируют воспаление суставов – артрит, артриты.

Считают, что в патогенезе участвуют гипоталамус-гипофиз-надпочечники, провоцирующие адренокортикотропный гормон, который проявляет противовоспалительное действие. Кристаллы уратов индуцируют противовоспалительные медиаторы, которые тоже подавляют воспаление.

Различают острый, хронический тофусный артрит и межприступный период. При длительном течении ПА образуется стойкий деформирующий остеоартроз с разрастанием по краям суставов множественных остеофитов. Многие ревматические заболевания видны на глаз, пишут R. Micheroli et al. (2011). Хотя клинический диагноз ПА виден на глаз, однако для уточнения диагноза необходимо провести рентгенологические и лабораторные исследования.

В суставной жидкости обнаруживаются кристаллы моноурата натрия и гиперурикемия в сыворотке крови (свыше 360 мкмоль/л, 6 мг/Дл). На рентгенограмме – прогрессирующее сужение суставной щели и т. д.

Для снятия приступа воспаления назначают препараты НПВП – индометацин 25-50 мг 3-4 раза в день, диклофенак 25-50 мг 3-4 раза в день, глюкокортикоиды. Для профилактики острых приступов назначают аллопуринол.

На поликлиническом уровне систематически принимают препараты, угнетающие синтез мочевой кислоты – милурит по 200-300 мг в день и усиливающие выведение мочевой кислоты – сульфиниризон, фенофибрат, лозартан и др. при отсутствии поражения почек.

Библиография

1. Алексеева Л. И., *Остеоартроз. Ревматология*, национальное руководство под редакцией Е. А. Насонова, В. А. Насоновой, 2008.
2. Барскова В. Г., Кудяева Ф. М., *Подагра. Ревматология*, национальное руководство под редакцией Е. А. Насонова, В. А. Насоновой, 2008.
3. Беневоленская Л. И., Торопцева Н. В. *Остеопороз. Ревматология*, национальное руководство под редакцией Е. А. Насонова, В. А. Насоновой, 2008.
4. Ковнацкий В. С., Кошуг Р. К., *Материалы по ранней диагностике и диспансеризации больных первичным деформирующим остеоартрозом*. Тезисы докладов 3 Всесоюзного съезда ревматологов, Вильнюс, 1985, с. 40.
5. Akodu A.K., Giwa S.O., Akindo S.R., Ahmed U.A., *Physiotherapy in the management of total knee arthroplasty*, Nig. Q. J. Hosp. Med., 2011; 21(2):99-105.
6. Battaglia M., Guaraldi F., Vannini F., Buscio T., Buda R., Galletti S., Giannini S., *Platelet-rich plasma (PRP) intra-articular ultrasound-guided injections as a possible treatment for hip osteoarthritis: a pilot study*, Clin. Exp. Rheumatol., 2011; 29(4):754.
7. Czubak J., Sionek A., Czwojdzinski A., *New concepts in the aetiology of primary osteoarthritis of the hip caused by femoroacetabular impingement*. Ortop. Traumatol. Rehabil., 2010; 12(6):479-492.
8. Fukui N., Ikeda V., Tanaka N., *The use of laser caoturemicrodissection on adult human articular cartilage for gene expression analysis*, Methods Mol. Biol., 2011; 755:449-459.
9. Honsawek S., Chayanupatkul M., *Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity*. Archio Medro Res., 2010; 41(8):593-598.
10. Łapaj Ł., Markuszewski J., Wierusz-Kozłowska M., *Current views on the pathogenesis of osteoarthritis*. Chir. Narzadow. Ruchu. Ortop., Pol., 2010; 75(4):248-260.
11. Miller K.L., Clegg D.O., *Glucosamine and chondroitin sulfate*. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 2011; 37(1):103-118.
12. Palmieri B., Lodi D., Capone S., *Osteoarthritis and degenerative joint disease: local treatment options update*. Acta Biomed., 2010; 81(2):94-100.
13. Pang J., Cao V.L., Shi V.V. *Subchondral bone in osteoarthritis: a review*. Zhongguo Gu Shang., 2011; 24(8):702-4.
14. Petersen S.G., Beyer N., Hansen M., Holm L., Aagaard P., Machey A.L., Kjaer M., *Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients*. Arch. Phys. Med. Rehabil., 2011; 92(8):1185-1193.
15. Ren X.M., Wang M., Shen X.V., Wang L.Z., Zhao L., *Clinical observation on acupoint irradiation*

with combined laser or red light on patients with knee osteoarthritis of yang deficiency and cold coagulation type. Zhongguo Zhen Jiu, 2010; 30(12):977-981.

16. Roemer F.W., Crema M.D., Trattig S., Guermazi A., *Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage*. Radiology, 2011; 260(2):332-254.

17. Di Sante L., Paoloni M., Ioppolo F., Dimaggio M., Di Renzo S., Santilli V., *Ultrasound-guided aspiration and corticosteroid injection of Baker's cysts in knee osteoarthritis: a prospective observational study*, Am. J. Phys. Med. Rehabil., 2010; 89(12):970-975.

18. Sheng X.P., Fan T.V., *Comparative observation on hip osteoarthritis treated with electroacupuncture and medication*. Zhongguo Zhen Jiu, 2010; 30(12):982-984.

19. Szabó A., Zelkó R., Antal I., *Treatment of rheumatic diseases with intraarticular drug delivery systems*, Acta Pharm. Hung., 2011; 81(2):77-86.

20. Varma H.S., Dadarya B., Vidyarthi A., *The new avenues in the management of osteo-arthritis of knee—stem cells*, J. Indian Med. Assoc., 2010; 108(9):583-585.

21. Wenham C.V., Conaghan P.G., *Optimising pain control in osteoarthritis*. Practitioner, 2010; 254(1735):23-26, 2-3.

Rezumat

Prelegerea tratează, la un nivel științific contemporan, problemele incidenței, etiologiei, patofiziologiei, tabloului clinic și diagnosticului, inclusiv metodele instrumentale și paraclinice, diagnosticul diferențial și tratamentul bolilor oaselor și articulațiilor. Sunt analizate screeningul activ și urmărirea în diagnostică pentru prevenirea dezvoltării și exacerării osteoporozei, osteoartrozei (osteoartritei), artritei gutoase etc.

Summary

The lecture treats, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, causes, pathophysiology, clinical picture and diagnosis, including the instrumental and paraclinical diagnosis, differential diagnosis and treatment of the diseases of bones and joints. An active screening and follow up together with the prevention of development and exacerbation of osteoporosis, osteoarthritis (osteoarthritis), gouty arthritis etc. are considered.

Резюме

В лекции на современном научном уровне отражены вопросы распространенности, причин, патогенеза, клиники, диагностики, в том числе лабораторной, инструментальной и дифференциальной, лечения, активного диспансерного наблюдения с профилактикой обострения и возникновения остеопороза, остеоартроза (остеоартрита), подагрического артрита и т. д.

TUMORI HEPATICE LA COPII

Eva Gudumac, acad., dr. hab. în med., prof. univ., *Irina Livșiț*, chirurg-pediatru, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Cercetări științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. N. Gheorghiu”

Introducere

Problema formațiunilor tumorale la copil rămâne un capitol în continuă dezbateri și este cercetat în strânsă corelare cu starea anatomica, a ontogenezei regiunilor și organelor afectate etc. Tumorile organelor și țesuturilor cavității abdominale la copil, spre deosebire de adult, sunt mai frecvente decât cele retroperitoneale. Simptomatologia în tumori la copil este redusă și se manifestă prin disconfort în regiunea epigastrală, dureri vagi abdominale, vărsături, regurgitare. Simptomul dominant care aduce copilul la medic este mărirea abdomenului în dimensiuni sau tumora care se palpează. Tumora poate avea dimensiuni variabile, consistență diferită, nedureroasă.

Dacă tumora este mare, ea poate comprima vena cavă inferioară și ca urmare se dezvoltă o rețea venoasă foarte vizibilă sub tegumentul abdominal.

Tumorile hepatice ocupă o poziție specială în patologia neoplasmelor la copii datorită originii lor. În marea majoritate a cazurilor, starea generală a pacientului este satisfăcătoare, pofta de mâncare este păstrată. Abdomenul la inspecție este distensat, la palparea se simte o formațiune tumorală de dimensiuni variabile. La tușeul rectal se palpează partea inferioară a tumorii.

Încidența tumorilor cu predominarea la băieți este de 1,6:1. Examenul ecografic decelează mărirea ficatului în volum, cu modificări de configurație, umbră ovală cu deplasarea stomacului, intestinelor, rinichiului, splinei.

Radiografia de ansamblu a cavității abdominale indică la mărirea în volum a ficatului, prezența opacității ovale care se extinde mai jos de lobul drept al ficatului în formă de paletă (după Dargeon 1960 – tumoră primară), dacă formațiunea tumorală este localizată în lobul drept al ficatului se determină deplasarea intestinului în jos și înainte, este posibilă și deplasarea rinichiului drept în jos, dacă tumora este localizată în lobul stâng – deplasarea stomacului în spate și lateral. Calcificate se determină foarte rar.

Scintigrafia hepatică relevă defect de umplere, circulație vasculară, dar specificitatea ei este extrem de scăzută.

Tomografia computerizată depistează complexitatea tumorii, starea ganglionilor limfatici regionali intraabdominali, răspândirea procesului, hotarul anatomic al tumorii, structura ei solidă sau chistică, posibilitatea de rezecție. La TC se vizualizează clar capsula formațiunii, gradul invaziei și infiltrării tumorii.

Datele anamnestice corelate cu examenul clinic local și general ne orientează încă de la început la suferința abdominală, respectiv spre un diagnostic de probabilitate de afecțiune hepatică. Explorările imagistice (ecografie, CT, scintigrafie) au permis de a stabili diagnosticul preventiv de formațiune tumorală hepatică.

Hiperplazia nodulară solitară se manifestă prin hiperplazia parenchimului hepatic sub formă de noduli, celulele hepatice își pierd arhitectura lor trabeculară și arhitectonică lobară. De regulă formațiunea este unică, rotundă, nonincapsulată, depărtată prin septuri.

Hemangiomul hepatic are o frecvență de 50% în tumorile benigne hepatice, constă din vase foarte dilatate fără anastomozare. Este cea mai frecventă formațiune tumorală la copii în primul an de viață și în 80% din cazuri în primele 6 luni de viață. Formațiunea poate fi unică, multiplă sau difuză.

Cel mai frecvent tumor este situat în interiorul ficatului, uneori afectează și capsula. În 12-17% din cazuri prezintă calcificate. O multitudine de hemangioame hepatice rămân nerecunoscute pe parcursul vieții, deoarece sunt asimptomatice.

Simptomatologia este prezentă în cazul complicațiilor ca:

- hemoragie intraabdominală spontană,
- insuficiență cardiacă cronică sau subacută, care este legată cu șuntarea arteriovenoasă prin pat vascular al tumorii,
- anemie trombocitară și anghiopatică ca urmare a depontării trombocitelor și eritrocitelor în capilarele tumorii,
- distres-sindrom respirator, ca urmare a măririi în dimensiunile ficatului,
- comprimarea ductelor biliare etc.

Hemangioendoteliomul: focarele patologice pot fi unice sau multiple, cu marginile șterse. De regulă, simptomele apar în primele 6 luni de viață. Tumora dată are o frecvență de 2 ori mai mare la fete decât la băieți. În 11-63% din cazuri apare la copiii cu hemangiom cutanat. Uneori sunt prezente metastaze. În tumoră se determină fenomenul trombozei, cu focare de necroză și infarct, care fibrozează și se pot calcifica.

Adenomul hepatocelular se întâlnește la copiii cu boala glicogenică (mai ales de tip I), cu deficit de glucoză-6-fosfatază, galactozemie, anemia Fanconi,

anemie aplastică (care a fost tratată cu androgeni). Dimensiunea celulelor adenomului este mai mare decât al hepatocitelor în normă. Este aproape imposibil să fie vizualizate ducturile biliare, dar frecvent prezintă vase de tip sinusoidal cu pereți subțiri, care uneori se trombează și se rup. Pot fi unice sau multiple. Există un risc crescut de sângerare, ruptură sau degenerarea malignă.

Hemartomul mezenchimal apare la copii în primii 2 ani de viață, mai frecvent la băieți, constituind 7-8% din toate tumorile. Uneori cavitatea chistică se dezvoltă prin dilatarea ductelor biliare și degenerarea a țesutului conjunctiv. Tumora crește pe traectul canalelor biliare, este bine separată de țesut hepatic, des localizată în lobul drept, conține o multitudine de chisturi septale, de dimensiuni mari. Se reprezintă ca formațiune solitară, uneori atingând dimensiuni considerabile. Componentul principal este țesutul conjunctiv lax, în care se localizează ducturile biliare multiple ciudat ramificate și complexe de celule hepatice localizate haotic. Conține vase sangvine cu pereți subțiri de tip venos.

Hepatoblastomul cel mai des apare în copilărie (sub vârsta de 3-5 ani), cu o frecvență de 47-50% din toate tumorile hepatice maligne la copii. În 25% din cazuri tumora se depistează în primele 12 luni de viață. Este prezent în procesul de dezvoltare embrionară, atunci când există tulburări difuze ale organogenezei, care duce la proliferarea necontrolată a țesutului imatur. Mai frecvent sunt afectate fetele. În acest tip de tumoare practic nu se depistează ciroză. Deseori se combină cu tumora Wilms, care, de asemenea, are caracter înăscut, ce dovedește că în procesul de maturiție are un loc important un oncogen special. Tumora se înfiltrează frecvent în artera hepatică, vena cava inferioară, acoperindu-le într-un manșon dur. Este o formațiune încapsulată, cu aspect lobular, foarte vascularizat, cu zone de necroză și hemoragie, cu focare de hematopoieză, în interiorul tumorii nu are elemente ale sistemului portal și biliar, poate avea un picior bine definit, tumora este unifocală, afectează preponderent lobul drept al ficatului.

Carcinomul hepatocelular apare la copiii mai mari de 5 ani, în special la vârsta de 10-15 ani, așa-numitul „tip de adult”, deoarece practic nu diferă de cea a adulților. Ocupă locul 10 printre tumorile hepatice primare. Are o frecvență de 20% din toate tumorile hepatice maligne la copii. Afectează în 50-70% din cazuri ambele loburi (bilobară) ale ficatului. Formațiunea dată constă din celule de diferite dimensiuni și polimorfism, dar cu mult mai mari decât în mod normal – așa-numitele celule gigante, crește rapid, frecvent conține bilă (“îmbibată cu bilă”), mai frecvent sunt focare de necroză și hemoragie, poate

fi încapsulată sau nu, are prognoză nefavorabilă (în lipsa tratamentului chirurgical supraviețuirea este de 5-24 luni.)

Sarcomul embrionar nediferențiat este o tumoră frecvent întâlnită printre tumorile hepatice maligne mezenchimale la copii. Apare în 5% din toate tumorile maligne ale ficatului. De regulă, tumora este diagnosticată la vârsta de 6-15 ani, cu o frecvență egală la băieți și fete. Ca o consecință a structurii chistice cu sectoare de necroză și hemoragii, tumora este predispusă la rupturi spontane, cu extravazare masivă de sânge.

Tumori hepatice metastatice (secundare). Cel mai des apar în tumora Wilms și neuroblastom. Metastazarea are loc prin două modalități: hematogenă, când nodulii metastatici sunt situați central și pe suprafața peritoneală, și cei localizați în subseroasă. Metastazele sunt de dimensiuni mari, pot conține lichid în centru (necroză) sau mucin (metastază a cancerului ovarian). Marginile sunt clare.

Prezentarea cazului 1. Pacientul T. în vârstă de 3 ani 7 luni, este internat în clinică în anul 2010, în secția de pediatrie a SOMC din Tiraspol, cu suspecție de intoxicație pe fond de angină, unde copilul a primit tratament conservativ și la ecografia organelor abdominale a fost depistată o formațiune a ficatului. Copilul a fost transferat în CNȘPCP „Academician Natalia Gheorghiu”. Pacientul se internează cu starea generală medie, cu tegumentele roz-palide, abdomen ușor balonat, la palpate – moale, indolor, ficatul +4 cm sub rebordul costal pe dreapta, splina +2 cm sub rebordul costal pe stânga.

Grupa de sânge B(III), Rh (-).

Hemograma: hemoglobină – 118 g/l; eritrocite – 3,7; hematocrită – 0,95; leucocite – 9,1; nesegmentate – 9; segmentate – 40; eozinofile – 2; limfocite – 47; monocite – 2; VSH – 6.

Biochimia sângelui: proteina totală – 67g/l; protrombina – 89%; fibrinogenul – 2,7 mg/l; ureea – 5,8; bilirubina – 8,4-0-8,4; K – 4,11; Na – 140,5; Ca – 2,08; ALT -2,79; AST – 2,0.

La **ecografia abdominală:** ficatul lobul drept 88 mm, lobul stâng 45 mm, contur regulat, parenchimul neomogen, ecogenitatea medie; vena portă 4 mm; vezica biliară cu inflexie la gât; pancreasul se vizualizează rău; splina 69 mm, omogenă; rinichiul drept 66x31 mm, rinichiul stâng 66x30 mm, parenchimul 9 mm, bazinele nu-s dilatate. Între lobul stâng al ficatului și pancreas se vizualizează o formațiune de 56x39 mm, ecogenitatea crescută. **CONCLUZIE:** ecografic nu se exclude formațiune de volum a lobului stâng al ficatului sau pancreasului.

Tomografia computerizată a organelor cavității abdominale: ficatul cu formă, contur regulat, mărit

în volum, dimensiunile 6,5x10,0x15,3 cm, structura omogenă, densitatea 64 H. În lobul stâng al ficatului, la nivelul S₂, se determină o formațiune extinsă, sferică, omogenă, izodensivă comparativ cu țesutul hepatic, dimensiuni 42x46x47 mm, densitatea 52 UH. În faza arterială se evidențiază intensificarea avansată a substanței de contrast până la 140 UH și eliminarea rapidă în faza venoasă până la 100 UH. Vena portă se evidențiază pe tot traseul, diametrul 7,5 mm. Căile intra- și extrahepatice nu-s dilatate. Vezica biliară fără modificări patologice. Splina – forma neschimbată, dimensiunile 2,8x5,4x6,2 cm, contur net, structura omogenă, densitatea 52 UH. Pancreasul – poziție obișnuită, cu densitatea 54 UH, dimensiunile: cefalul – 2,0 cm, corpul – 1,5 cm, coada – 1,3 cm, structură omogenă, fără zone hipo- sau hiperdense. Spațiul peripancreatic liber. Suprarenalele nu sunt modificate, densitatea 40 UH. Rinichii de formă și dimensiuni obișnuite, sistemul calicelor nu-i dilatat, ureterele nu sunt dilatate. Densitatea renală – 35 H. Formațiuni patologice nu se depistează. Ganglionii limfatici paracavali și paraaortali nu sunt măriți. Lichid liber intraabdominal nu se evidențiază. **CONCLUZIE:** aspect TC de formațiune de volum a lobului stâng al ficatului, nu se exclude hepatoblastomul.

Diagnosticul a fost completat cu datele scintigrafiei hepatice.

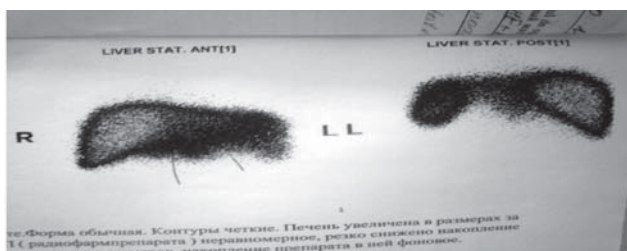


Figura 1. Scintigrafia hepatică a bolnavului T.

Scintigrafia hepatică: localizarea și forma ficatului obișnuite. Contururile regulate. Ficatul difuz mărit în volum, dar preponderent lobul stâng. Distribuția preparatului radiofarmaceutic este neregulată,

din contul scăderii bruște a acumulării în lobul stâng al ficatului. Splina cu dimensiuni normale, acumularea preparatului radiofarmaceutic este minimală. **CONCLUZIE:** tabloul scintigrafic confirmă afectarea difuză parenchimatooasă a ficatului. Hepatomegalie. Formațiune de volum în lobul stâng al ficatului (figura 1).

După pregătirea preoperatorie generală, sub anestezia generală, copilul a fost supus intervenției chirurgicale: laparotomie xifoombilicală. La revizia organelor cavității abdominale ficatul reprezintă o formațiune tumorală care provine din lobul stâng al ficatului, cu diametrul de aproximativ 5 cm, cu suprafața regulată, bine vascularizată (figura 2). A fost efectuată excizia totală a formațiunii, cu prelucrarea marginii ficatului prin diatermocoagulare, suturare și aplicarea buretelui hemostatic (figura 3).

Concluzie histologică: fibrom hepatic.

În stare generală satisfăcătoare, cu cicatrizarea primară a plăgii copilul a fost externat la domiciliu.

Prezentarea cazului 2. Pacientul C., în vârstă de 7 ani, este internat în clinică în anul 2010, în secția de chirurgie pediatrică a CNȘPCP „Academician Natalia Gheorghiu”, pentru prezența – după datele ultrasonografice – a unei formațiuni în lobul drept al ficatului. Suferința clinică a bolnavului datează de o săptămână, debutând cu slăbiciune generală, oboseală, mărirea abdomenului în volum, grețuri, dureri abdominale, febră până la 38°C. Se internează cu tegumentele palide, dureri abdominale, abdomen ușor mărit în dimensiuni, asimetric din contul bombării în flangul drept, unde se determină o formațiune dur-elastică, slab mobilă, ușor dureroasă, ficatul +4 cm sub rebordul costal pe dreapta.

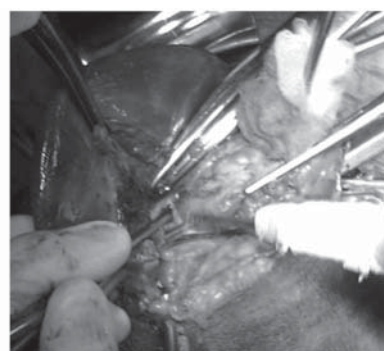
Grupa de sânge – A(II), Rh (+).

Hemograma: hemoglobină – 97 g/l; eritrocite – 3,0; hematocrită – 0,3; leucocite – 10,4; nesegmentate – 24; segmentate – 44; eozinofile – 1; limfocite – 28; monocite – 4; VSH – 60, trombocite – 260 x10⁹/l, timpul coagulării – 3⁵⁰.

Biochimia sângelui: proteina totală – 74 g/l; pro-



a



b

Figura 2. Formațiunea tumorală (a); locul provenirii formațiunii (b).

trombina – 94%; fibrinogenul – 5,5 mg/l; ureea – 2,9; bilirubină – 8,0-0-8,0; K – 5,2; Na – 134; Ca – 1,94; ALT – 1,46; AST – 1,35, glucoza sângelui – 5,5.

La **ecografia abdominală**: ficatul lobul drept 110 mm, lobul stâng 90 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie; vena portă – 8 mm; vezica biliară cu forma sferică; pancreasul se vizualizează rău, parenchimul omogen, ecogenitatea medie; în lobul drept se determină o formațiune 35x30 mm, cu contururile șterse (*figura 4*).

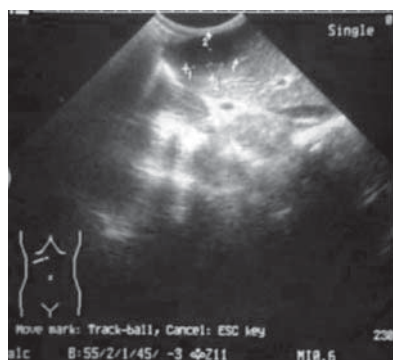


Figura 4. USG bolnavului C.

La **tomografia computerizată** a organelor cavității abdominale se determină: ficatul cu forma obișnuită, contur clar, dimensiunile 16,9x8,9x13,7 cm, structura neomogenă din contul unei formațiuni de volum în S₅₋₆, forma sferică, contururi nete, șterse, conținutul este ușor neomogen din contul componentului hipodens, periferic, cu densitatea 32 UH și central ușor hiperdens + 39UH. Căile biliare intra- și extrahepatice nu sunt dilatate. Vezica biliară – poziția obișnuită, dimensiuni 2,4x2,6x6,3 cm, densitatea conținutului intrachistic este omogenă – 10 UH. Pancreasul – poziție obișnuită, dimensiuni: cap – 2 cm, corp – 1,4 cm, coadă – 1,3 cm, structura și densitatea omogene + 53 UH. Ductul Wirsung nu este dilatat. Spațiul parapancreatic dificil de vizualizat din cauza aderenței intime a organelor adiacente. Splina – forma obișnuită, dimensiunile – 8,2x2,4x1,4 mm, contur clar, structura omogenă, densitatea + 45 UH. Rinichii fără modificări

de formă, poziție și structură. Sistemul colector nu-i dilatat. **CONCLUZIE**: formațiune tumorală a lobului drept al ficatului.

Scintigrafia hepatică: localizarea ficatului obișnuită. Lobul drept 158 mm, lobul stâng 82 mm. Contururile regulate. Ficatul difuz, mărit în volum. Distribuția preparatului radiofarmaceutic este neregulată, în unghiul de jos al lobului drept – lipsa acumulării preparatului radiofarmaceutic. Splina mărită, dimensiunile 115x48 mm, distribuția preparatului radioterapeutic este majorată. **CONCLUZIE**: tabloul scintigrafic confirmă afectarea difuză parenchimotoasă a ficatului. Hepatosplenomegalie. Formațiune de volum a ficatului (*figura 5*).



Figura 5. Scintigrafia bolnavului C.

După o pregătire preoperatorie generală, s-a intervenit chirurgical: laparotomie xifo-ombilicală, rezecția ficatului cu formațiune tumorală. La deschiderea cavității abdominale s-a constatat că epiploonul era aderat la suprafața ficatului în proiecție S₆ pe o suprafață de 4x6 cm. După adizeoliză s-a vizualizat o formațiune, care a fost înlăturată prin rezecție în limita țesutului sănătos. A fost efectuată hemostaza marginală prin suturarea marginilor și aplicarea buretelui hemostatic (*figura 6*). Drenarea cavității abdominale. Sutura plăgii postoperatorie după planuri anatomice.

Concluzie histologică: hemartom mezenchimal al ficatului, cu focare de infiltrare limfatică și leucocitază.

Copilul a primit tratament conservativ postoperator și în stare generală satisfăcătoare a fost externat la domiciliu.

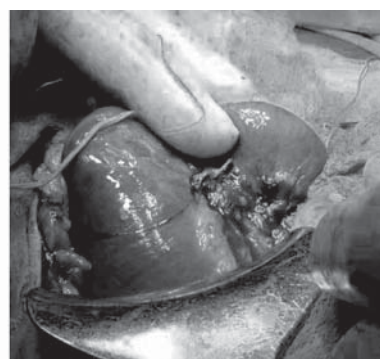


Figura 6. Etape intraoperatorii.

Prezentarea cazului 3. Pacientul I., în vârstă de 2 ani 2 luni, este internat în anul 2009 în secția de chirurgie pediatrică a CNȘPCP „Academician Natalia Gheorghiu” cu vome repetate și mărirea abdomenului în dimensiuni. La internare starea generală a copilului foarte gravă. Tegumentele palide, curate. Limba ușor saburată, cu depuneri albicioase. Abdomenul mărit în volum, fără defans muscular, la palpare moale, în epigastriu cu trecere în hipocondriul drept se palpează o formațiune de volum, ficatul +6 cm sub rebordul costal pe dreapta. Din spusele mamei copilul este bolnav de aproximativ 2 săptămâni, când de prima dată a fost observată o formațiune în epigastriu, care în dinamica s-a localizat sub rebordul costal drept.

Investigațiile de laborator arată: hemoglobină – 102 g/l; eritrocite – 3,1; hematocritul – 0,92; leucocite – 6,2; nesegmentate – 8; segmentate – 22; eozinofile – 2; limfocite – 64; monocite – 4; VSH – 4; trombocite 308; timpul coagulării 4³⁰; proteina totală – 68 g/l; protrombina – 90%; fibrinogenul – 2,7 mg/l; ureea – 3,8; bilirubină – 9,0-0-9,0; K – 5,28; Na – 140; Ca – 2,02; ALT -0,19; AST – 0,23.

Grupa de sânge – O(I), Rh(+).

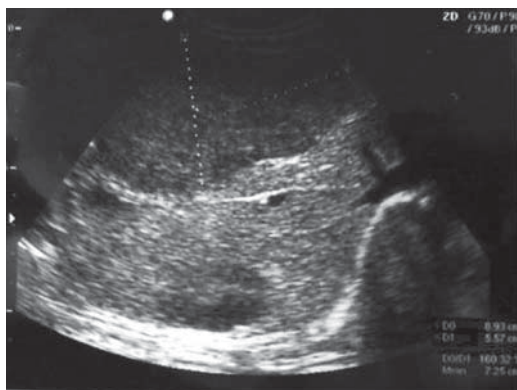


Figura 7. USG bolnavului I.

La ecografia abdominală: ficatul lobul drept 86 mm, lobul stâng 43 mm, contur regulat, parenchimul neomogen, ecogenitatea medie; vena portă 4 mm; vezica biliară puțin deviată; în stomac puțin lichid; pancreasul se vizualizează rău; splina 70 mm, omogenă;

rinichiul drept 71x30 mm, rinichiul stâng 70x30 mm, parenchimul 9 mm, bazinetele nu-s dilatate. În lobul drept și lobul stâng al ficatului (S_{3,4,5}) se vizualizează o formațiune cu contur clar, ecogenitate crescută, dimensiuni 104x50 mm. **CONCLUZIE:** tumoră a ficatului (figura 7).

Tomografia computerizată a ficatului: în lobul stâng al ficatului (S2,3) și în lobul drept (S4,5,8,1) prezente multiple zone de forma rotundă și neregulată, cu densitatea scăzută (36-48UH). Densitatea ficatului neafectat – 58-70 UH. Conturul superior al ficatului este neregulat, tubercular **CONCLUZIE:** hepatoblastom? Hiperplazia nodulară a ficatului?

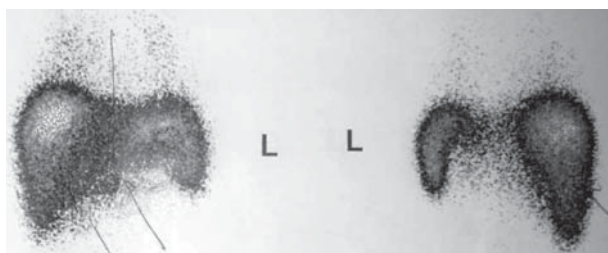


Figura 8. Scintigrafia bolnavului I.

Scintigrafia hepatică: localizarea și forma ficatului obișnuite. Conturul este regulat, clar. Ficatul difuz mărit în volum. Distribuția preparatului radiofarmaceutic este neregulată. În lobul stâng și în colțul inferior al lobului drept acumularea preparatului radiofarmaceutic este scăzută. Splina ușor mărită în dimensiuni, acumularea preparatului radiofarmaceutic este medie. **CONCLUZIE:** tabloul scintigrafic confirmă afectarea difuză parenchimotoasă a ficatului. Hepatosplenomegalie. Formațiune de volum a ficatului (figura 8).

După o pregătire preoperatorie generală s-a intervenit chirurgical: laparotomie xifoombilicală cu biopsia tumorii hepatice. La deschiderea cavității abdominale a fost vizualizată o formațiune masivă difuză a ficatului, cu capsulă, cu multiple vase sangvine. A fost efectuată biopsia formațiunii, drenarea cavității abdominale, refacerea planurilor anatomice (figura 9).

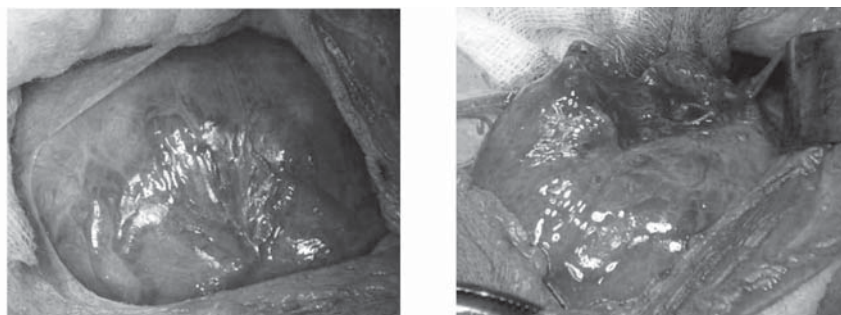


Figura 9. Tablou intraoperatoriu.

Concluzie histologică: tumoră hepatocelulară de tip adenom.

Copilul a primit tratament postoperator și în stare generală stabilă, cu cicatrizarea primară a plăgii a fost transferat în secția de oncopediatrie a Institutului Oncologic pentru tratament specific.

Concluzii

- În tumorile hepatice este necesară explorarea atentă și completă pentru a confirma diagnosticul și pentru un diagnostic diferențial preoperator.

- În prezent nu există criteriile clinice care să permită diferențierea tumorilor cu comportament clinic benign de cele cu comportament clinic malign.

- Tumora este agresivă, dar sunt raportate cazuri de supraviețuire de lungă durată.

- Tumorile rămân o provocare pentru corpul medical, din punctul de vedere al diagnosticului și al stabilirii conduitei corecte de tratament.

Bibliografie

1. Дурнов Л.А., Голдобенко Г. В., *Детская онкология*, Москва, 2002, 540 с.
2. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М., *Детская хирургия*, Санкт-Петербург, 1999, т. 3, 364 с.
3. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Красовская Т.В. *Абдоминальная хирургия у детей*, Москва, 1988, 416 с.

Rezumat

Autorii descriu diferite variante de tumori hepatice în practica chirurgicală pediatrică, făcând totodată o trecere în revista literaturii de specialitate.

Summary

The authors of this article describes various tips of liver tumors in children, paying attention to the complexity of the correct preoperative diagnosis establishing and treatment tactics choice.

Резюме

В статье описаны различные варианты опухолей печени в практике детской хирургии: гепатоклеточная карцинома. В связи с этим представлен обзор литературы по специальности.

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ LA PERSOANELE TINERE

Valerian Hortolomei, dr. în med., conf. univ., USMF "Nicolae Testemițanu"

Maladiile cardiovasculare – cardiopatia ischemică (angina pectorală, infarctul miocardic, leziunile aterosclerotice ale miocardului), hipertensiunea arterială esențială, patologia cerebrovasculară (ictusuri, demență ș.a.) – sunt câteva dintre cauzele principale ale incapacității de muncă (invalidității) și letalității

printre populația R. Moldova, calificată drept un adevărat dezastru în evoluția societății.

Cardiopatia ischemică (CI) (AP) poate fi produsă de cauze organice cu substrat morfopatologic ca urmare a leziunilor aterosclerotice ale arterelor coronariene (în 90% din cazuri), precum și de spasmul coronarian, hipertrofia VS (HTA, cardiomiopatii), tulburările de ritm și conducere ș.a.

Peste 30% dintre persoanele tinere suferă de boli cardiovasculare, care sunt considerate, în mare parte, ca „funcționale”, fiind în realitate printre primele manifestări ale cardiopatiei ischemice. Anume aceste simptome sunt adesea ignorate de pacienți și chiar de medici, fapt ce duce spre o diagnosticare tardivă a cardiopatiei ischemice. Iată de ce, cu toate metodele noi de diagnosticare, de tratament și profilaxie elaborate, incidența CI rămâne, spre regret, în creștere.

În Europa CI ocupă locul I la mortalitate, producând cca 60% din totalul deceselor. Mortalitatea generală în Republica Moldova, în anul 2008, a constituit 1175,0 la 10000 locuitori, patologia cardiovasculară fiind cauza decesului a 657,4 persoane la 100000 locuitori, inclusiv cardiopatia ischemică – 60%. Datele prezentate de OMS confirmă că mortalitatea condiționată de bolile cardiovasculare, îndeosebi de CI, s-a majorat la bărbații până la 34 de ani cu 5-15%, la 35-44 de ani – cu 60-75%, la 45-54 de ani – cu 16-39%, la 55-74 de ani – cu 5-15%. Din 70 de decese subite de CI în vârsta până la 40 de ani în 39 (55,7%) cazuri predomina forma latentă a insuficienței coronariene (Л. Т. Малая, В. И. Волков, 1980).

În pofida succeselor contemporane în diagnosticul infarctului miocardic (IM), problema globală rămâne nivelul insuficient de evidențiere a acestei patologii. În unele studii populaționale de rang înalt, efectuate de instituții medicale, aproape în 44% cazuri IM rămâne neevidențiat. Deși aceste cazuri ale infarctului miocardic au o evoluție clinică evidentă, ele nu sunt diagnosticate (K. Yano, C. I. Maclean 1989; S. E. Sheifer ș.a., 2000-2001).

Problema actuală stringentă este de a diagnostica CI în stadiile incipiente, pentru a preveni progresarea bolii, invaliditatea și mortalitatea determinate de această patologie cardiovasculară. Anume acestui scop este consacrată această lucrare.

Studiile patomorfologice au evidențiat că practic la toți pacienții cu vârsta > 40 de ani există modificări aterosclerotice coronariene, iar uneori și la bolnavii mai tineri: 21-30 de ani – în 57% cazuri (în 6,3% pronunțate), iar în vârsta de 30-39 ani – în 81,5% cazuri (în 14,9% pronunțate) (Н. П. Аничков, 1935). În prezent această răspândire este și mai frecventă. În prezența coronarosclerozei pronunțate însă ische-

mia acută poate să se dezvolte și în lipsa spasmelor arterelor coronare, prin insuficiența lor de dilatare. În dezvoltarea insuficienței coronariene la persoanele tinere procesele de adaptare compensatoare nu se deosebesc esențial de cele prezente la persoanele în vârstă medie și înaintată. Sunt descrise cazuri de CI (infarct miocardic) pe fundalul schimbărilor morfologice minimale sau în lipsa lor, care sunt depistate mai frecvent la tineri.

S-a constatat că apariția insuficienței coronariene acute și cronice uneori nu depinde numai de gradul procesului aterosclerotic, deoarece există cazuri când ateroscleroza coronariană pronunțată nu corespunde cu simptomele clinice și chiar nu are semne de CI. Pe lângă stările de supraîncordări fizice, au însemnătate și traumele psihice grave, care au avut loc în 75-80% cazuri la persoane tinere cu infarct miocardic. Spasmul coronarian în aceste cazuri este dependent de particularitățile de labilitate și reactivitate a sistemului nervos central și a celui vegetativ (C. H. Вул, 1971).

Astfel, s-a determinat că pacienții cu CI reacționează la stimulările emoționale mai intensiv, fapt determinat de micșorarea barierei de adaptare psihică. De asemenea, s-a constatat că la persoanele cu calități de lider, majorarea sensibilității în acțiuni stresante este determinată, în mare parte, nu numai de posibilitățile biologice de adaptare înnăscute, dar și de mediul social, care este un «strat suprabiologic». Anume mediul social este un factor care poate excita sau frâna dezvoltarea individuală genetic determinată.

Unul dintre cei mai importanți factori de risc al CI este hiperlipidemiile (creșterea colesterolului sau și a trigliceridelor comparativ cu valorile normale). În Republica Moldova, 32,5% din populația rurală prezintă hipercolesterolemie, iar 13,9% aveau niveluri reduse de HDL- colesterol (M. Popovici ș.a., 2005; 2006).

Indicii genetici care confirmă stoparea (micșorarea) dezvoltării hipertensiunii arteriale sunt: datele receptorilor angiotensinei II (< activitatea și cantitatea receptorilor); factorul natriuretic (> activitatea acestui factor); sintetizarea oxidului nitric (> activitatea).

Folosirea băuturilor alcoolice (îndeosebi cu procent înalt de spirt etilic) distruge celulele nervoase, cu scăderea posibilităților mintale și ulterior cu dezvoltarea demenței ș.a. Ateroscleroza se dezvoltă la persoanele care consumă alcool: în vârstă de până la 30 de ani – la 75%, 31-40 de ani – la 94,3% și după 40 de ani – la 95,7% de cazuri (Б. М. Безбородько ș.a., 1975). Alcoolul, alimentația abuzivă (nerațională) și alte acțiuni distructive duc la disfuncția endotelului, hiperinsulinemie, hipertrofia (ateroscleroza) vaselor sangvine, cu majorarea rezistenței vasculare

periferice și HTA. Folosirea alcoolului, de regulă, se asociază cu fumatul tutunului sau/și a substanțelor narcotice.

Deci, consumul etanolului determină, în general, valori tensionale mai mari și o răspândire crescută a HTA, CI, precum și micșorarea efectului tratamentului antihipertensiv, antiischemic.

Fumatul este un factor major de risc în CI. Nicotina sporește cantitatea de carboxihemoglobină în sânge, accelerează dezvoltarea aterosclerozei, iar la persoanele cu ateroscleroză favorizează manifestările clinice ale CI (angina pectorală, infarctul miocardic). La pacienții cu AP riscul dezvoltării infarctului miocardic este proporțional cu intensitatea fumatului.

Principala manifestare a AP subiectivă este durerea anginoasă tipică, care este pe larg cunoscută. Persistența durerilor anginoase după administrarea repetată a nitroglicerinei se califică drept sindrom coronarian acut.

În ultimii ani se atestă o majorare pronunțată a formelor atipice ale AP, frecvența stenocardiei atipice la pacienții cu CI confirmată prin coronaroangiografie este de 53,3% la femei și de 17,7% la bărbați.

Manifestările de bază ale anginei pectorale atipice sunt:

1. Localizarea atipică a durerii în locul de iradiere – mâna stângă, omoplatul stâng, mandibulă, mai rar mâna dreaptă, umărul drept și spațiul interscapular. Stenocardia de durată mare cu manifestări clinice pronunțate și reacții vegetative.
2. Durerile în regiunea inimii se aseamănă cu cardialgia în astenia neurocirculatorie (ANC), însă sunt însoțite de schimbări ECG tipice, cu dereglări metabolice ale miocardului ischemiat.
3. Accesele de durere apar la eforturi fizice, mai rar la stări emoționale și în timp de noapte.
4. În cazul acceselor îndelungate apare frica de moarte.
5. Durata acceselor, de obicei, e mică, însă sunt posibile cazuri când durează până la o oră.
6. Accesul de scurtă durată se jugulează cu nitroglicerină, iar cele mai îndelungate – cu injecții de analgezice (mai rar cu narcotice).
7. Apare mai frecvent la bărbați cu factori de risc ai cardiopatiei ischemice, după vârsta de 40 de ani.
8. ECG arată denivelarea orizontală a segmentului ST, cu inversarea undei T în momentul acceselor.
9. ECG – probele cu veloergometrie și izadrină sunt pozitive.
10. ECG – probele cu clorură de caliu, hiperventilație ortostatică – negative.
11. ECG – testul cu stimulații atriale – pozitiv.

12. Datele roentghenografice indică semne de ateroscleroză a aortei.

Sensibilitatea probelor funcţionale ECG este diferită (70-90%), de aceea pentru aprecierea bolii paralel trebuie de luat în consideraţie datele tabloului clinic şi cele paraclinice.

Argumentarea şi diferenţierea durerilor în regiunea inimii este un proces complicat, migălos şi de mare răspundere. De evaluarea lor corectă depinde în mare măsură tratamentul, prognosticul maladiei.

Astfel, evidenţierea şi descrierea formelor atipice ale anginei pectorale este condiţionată de prezenţa lor frecventă în formele timpurii ale cardiopatiei ischemice sau/ şi în perioada preinfarctică când diagnosticarea ei este de o mare valoare.

Starea de preinfarct se confirmă în cazurile în care:

1. Apar accese de angină pectorală, care anterior n-au fost;
2. Accesele AP devin mai frecvente decât anterior;
3. Se schimbă caracterul acceselor:
 - durerea devine mai intensivă şi prelungită;
 - nitroglicerina nu acţionează sau efectul devine slab pronunţat;
 - se schimbă localizarea sau iradierea (de regulă, la pacient accesele AP, inclusiv iradierea, este stabilă);
 - apare AP în repaus, când anterior era prezentă numai stenocardia de efort.

Trebuie de menţionat că numărul bolnavilor care suferă de senzaţii neplăcute (dureri) în regiunea inimii şi în toracele stâng, în lipsa semnelor obiective de leziune a inimii pe ECG, fără schimbări patologice, creşte în practica medicilor încontinuu şi în timpul de faţă constituie nu mai puţin de 40-50% din numărul total de persoane care se adresează după ajutor medical cu asemenea acuze. În aceste cazuri, medicul este dator în primul rând să determine dacă aceste senzaţii nu sunt legate de patologia inimii (cardiopatia ischemică). Durerea de origine neanginoasă este condiţionată adesea de astenia neurocirculatorie (ANC), precum şi de sindroamele musculo-faciale, patologice din partea secţiilor cervicală şi toracică ale coloanei vertebrale, glandei mamare, organelor respiratorii, mediastinului, digestive etc.

Simptomele de transformare a ANC în cardiopatie ischemică (angină pectorală)

1. Se modifică caracterul cardialgiei, apar dureri constrictive, opresive, asemănătoare unor accese de angină pectorală atipică. Localizarea este retrosternală sau parasternală, dependentă într-o oarecare măsură de eforturi fizice; durerile dispar după administrarea de nitroglicerină.

2. Apar dereglări metabolice ale lipidelor, semne de leziuni aterosclerotice ale aortei.

3. Probele veloergometrice, cu izadrina şi stimulaţii intraatriale – pozitive sau suspecte.

4. Apariţia acestor dereglări la începutul sau în perioada menopauzei (C. A. Аббакумов, 1988).

5. În timpul acceselor anginale apar transformări ischemice din partea segmentului ST şi undei T. Cardialgia la ANC de origine necoronară nu este însoţită de asemenea modificări ECG.

6. Diferenţierea de bază se face prin analiza corectă, minuţioasă a sindromului algic.

Astfel, examenele clinic şi paraclinic în dinamică au permis înregistrarea transformării ANC, la o parte din bolnavi, în cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială esenţială, dereglări gastrointestinale şi endocrine.

Aceste date, precum şi cercetările altor autori, ne permit să constatăm că astenia neurocirculatorie este un stadiu timpuriu al cardiopatiei ischemice, hipertensiunii arteriale primare, dereglărilor gastrointestinale şi endocrine.

Complicaţiile care apar în rezultatul ANC sunt: insuficienţă coronariană, inclusiv formele angiospastice ale cardiopatiei ischemice, dereglări de ritm şi conductibilitate, precum şi diverse dereglări ale circulaţiei cerebrale (crize vasculare hipertensive şi hipotensive, tulburări tranzitorii ale irigaţiei sangvine cerebrale, encefalopatie discirculatorie).

Particularităţile evoluţiei cardiopatiei ischemice la persoanele tinere

De la apariţia primelor afectări aterosclerotice ale arterelor coronare şi primele simptome ale CI, poate exista o perioadă îndelungată (câţiva ani, uneori zeci de ani), de aceea această perioadă poate fi folosită pentru a preveni progresarea patologiei.

Persoanele tinere adesea nu se adresează medicului (din cauza evoluţiei CI asimptomatice sau cu simptome minime). După datele lui E. И. Чазов, 302 bărbaţi în vârstă de 40-59 de ani la care s-a evidenţiat CI nu ştiau despre această boală, 5-10 bolnavi din 100 în vârstă până la 40-44 de ani au suferit de infarct miocardic. Din punct de vedere economic, excluderea persoanelor tinere din activitatea de producţie duce la pierderi enorme materiale şi financiare.

Este important că fiecare a treia persoană tânără nu ştia că este bolnavă, deoarece în această perioadă CI prezintă numai senzaţii de disconfort, slăbiciune, istovire intensivă. Însă în dinamică se dezvoltă repede insuficienţa cardiacă sau chiar survine moartea subită. Prezenţa factorilor de risc ai CI favorizează dezvoltarea infarctului miocardic de 5-10 ori mai des în vârstă mai tânără, comparativ cu persoanele fără aceşti factori.

Simptomele de diferențiere a anginei pectorale de astenia neurocirculatorie cu sindrom cardiac (Valerian Hortolomei, 1996; Valerian Hortolomei, Valeriu Hortolomei, 2010; 2011)

Nr.	Indici	Angina pectorală	ANC cu sindrom cardiac
1	Datele de anamneză	Mai frecvent la bărbații în vârstă de 40-50 ani, care au în anamneză factori de risc (hipertensiune arterială, obezitate, fumatul tutunului, hiperlipidemie, hipodinamie, diabet zaharat ș.a.).	Mai adesea la femei. Debutul bolii, de regulă, în tinerețe, până la 30 de ani. Evoluția bolii – benign.
2	Caracterul durerii	Constrictivă, opresivă sau arzătoare. Durerea e monotonă.	Înțepătoare, sâcâitoare, surdă. Sunt caracteristice diferite nuanțe ale durerii.
3	Localizarea	De obicei retrosternală, mai rar în regiunea parasternală.	În regiunea apexului inimii, precordiacă, deseori migratoare. Localizarea e variată.
4	Iradierea	Deseori în mâna stângă, umărul stâng și omoplatul stâng. Mai rar în partea dreaptă a toracelui, spre gât, mandibulă, dinți, ureche.	Nu este caracteristică. Totuși, la o parte din bolnavi pot iradia sub omoplatul stâng, în mâna stângă. Nu este caracteristică iradierea spre gât, maxilă, dinți și ureche.
5	Durata	Până la 10-15 min., doar uneori mai mult.	Diferită: de zeci de minute, ore, zile.
6	Acuzele însoțitoare	Lipsește; rareori, la accese de durere de o durată mai mare, apare frica de moarte.	Multiple: sindromul neurotic, astenic, de hiperventilație, simptome de labilitate vasculară și vegetativă etc.
7	Condițiile de apariție a durerii	Apare în special pe fundalul eforturilor fizice. Mai rar este provocată de stresuri emoționale, apare în repaus – după masă, în poziție clinostatică, în timpul somnului.	Supraîncordările psihoemoționale, situațiile conflictuale, de stres. Durerea poate apărea „fără pricină”, pe fundalul sindromului anxios-depresiv, oscilației factorilor meteorologici, în perioada premenstruală ș.a.
8	Efortul fizic	Provoacă și intensifică durerea.	Nu duce la apariția durerii și nu o intensifică. Ea poate apărea după un efort fizic îndelungat, în stare de oboseală.
9	Încetarea efortului fizic	Adesea duce la jugularea accesului de durere.	Nu oprește durerea.
10	Toleranța efortului fizic	Micșorată.	Medie.
11	Timpul creșterii durerii	Creștere lentă, descreștere rapidă.	Creștere rapidă, descreștere lentă.
12	Acțiunea frigului	Provoacă durere.	Nu acționează.
13	Nitroglicerina	Jugulează durerea după 2-3 min.	Nu calmează durerea. Bolnavii cu ANC suportă rău nitroglicerina. Apar: cefalee, amețeli, aflux de sânge spre cap, slăbiciune. Ajută repausul fizic, psihic, remediile sedative.
14	Poziția bolnavului șezândă, verticală	Oprește durerea mai repede.	Nu influențează.
15	Comportarea bolnavilor în timpul durerii	Pacienții deseori sunt imobili, inhibiție psihică.	Agitație psihomotorie.
16	Transpirație rece, paliditate, majorarea tensiunii arteriale	Este caracteristic.	Nu este caracteristic.
17	Limitele inimii și pediculul vascular	Adesea sunt dilatate, mai ales în stânga. Pediculul vascular este dilatat.	Nu sunt schimbate. Însă la o parte din bolnavi cu ANC tip hipotensiv, evoluție stabilă limita stângă e deplasată lateral.

18	ECG	În timpul accesului: denivelare orizontală a segmentului ST și/ unda T negativă.	Nu sunt dereglări ischemice.
19	ECG cu probe de încărcare: veloergometrie cu clorură de kaliu cu b-blocante	Pozitivă. Negativă. Negativă.	Negativă. Pozitivă. Pozitivă.
20	Ecocardiografia	Semne de dereglări locale ale contracției miocardului.	În limitele normei.
21	Testul cu stimulații atriale	Pe ECG apar semne de ischemie a miocardului.	În limitele normei.

Hipercolesterolemia (și mai ales trigliceridemia, care este mai caracteristică pentru persoanele tinere, comparativ cu cele de vârstă înaintată) este un factor de risc în dezvoltarea aterosclerozei și la persoanele tinere. Conform altor date, la bărbați în pubertate androgenii scad nivelul HDL- colesterolului și al trigliceridelor și cresc LDL-colesterol, confirmând, în mare parte, morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară a bărbaților tineri (C. Carp, 2003).

Actualmente persoanele tinere suferă de ateroscleroză la o vârstă mai tânără și cu leziuni mai grave, decât persoanele de aceeași vârstă acum zece ani. Prezența factorilor infecțioși, alergici, toxici condiționează leziunea coronarelor mai frecvent ca în vârstele înaintate.

Decesele printre persoanele obeze sunt de 2 ori mai frecvente decât la persoanele cu masa corpului în normă. Obezitatea are un impact negativ asupra sistemului cardiovascular prin acțiunea directă (acumularea lipidelor în miocard), precum și prin mecanismul hormonal și sistemul nervos. Obezitatea și diabetul stimulează cu mult dezvoltarea aterosclerozei. La vârsta tânără dereglarea metabolismului glucidic (chiar în lipsa diabetului) prin folosirea alimentației bogate în glucide (zahăr, bomboane, dulciuri ș.a.) duc la hipercolesterolemie și acumularea acizilor grași saturații – factorii de bază ai aterosclerozei vaselor sangvine.

Folosirea **alcoolului** a favorizat aproape la 1/3 din persoanele tinere apariția IM. Adesea alcoolul provoacă accese de AP ce ne demonstrează un grad mai înalt în dezvoltarea leziunilor la aterosclerotici comparativ cu bolnavii de aceeași vârstă care nu folosesc alcoolul.

HTA împreună cu ateroscleroza sunt unele dintre cele mai dese cauze ale acceselor de AP și IM. Însă această asociere este mai frecventă la persoanele cu vârsta înaintată.

Fumatul, pentru tineri, de regulă, este una dintre principalele cauze de dezvoltare a IM. Tutunul nu numai că are efect coronarospastic, dar și majorează coagularea sângelui. Nicotina stimulează eliminarea

în sânge a adrenalinei și noradrenalinei, care duc la deficitul de O₂ în miocard și la acțiunea asupra intimei vaselor, cu majorarea coagulării și viscozității sângelui. Deci, fumatul, se asociază cu dezvoltarea timpurie a aterosclerozei coronariene, cu apariția AP a fumătorilor sau a decesului subit cu mult mai des, comparativ cu nefumătorii.

Sedentarismul în prezent este unul dintre factorii principali în dezvoltarea CI. Studiile speciale au demonstrat că 50% din bolnavii cu infarct miocardic, cu vârsta de până la 40 de ani, n-au activat fizic. Hipochinezia este un fundal pentru apariția aterosclerozei și trombozei. Efectuarea zilnică a exercițiilor fizice duce la normalizarea colesterolului în sânge, TA, ritmului cardiac, micșorează coagularea sângelui, ameliorează starea psihoemoțională, majorează tonusul vital.

Pentru a efectua exerciții fizice, cum ar fi fugă, sărituri, mersul, înotul, schiatul, ciclismul, jocuri sportive, este nevoie de dorință și de o vizită la medic, pentru a aprecia posibilitățile organismului și volumul eforturilor fizice.

Studierea particularităților individuale a divizat o grupă care este mai predispozantă spre CI. De obicei, acestea sunt persoane active în stare permanentă de neliniște, cu dese încordări psihice și fizice, cu tendința de a se evidenția cu orice preț, de a birui, ignorând supraîncordările emoționale și fizice. Ele nu respectă regimul de lucru și odihnă, dieta rațională. Eșecurile în activitatea lor sunt suportate foarte dureros, cu dezvoltarea unui fundal emoțional negativ pe o durată mare. Tinereții îi este caracteristic excesul de energie, dorințe mari, realizarea cărora necesită sănătate, rezerva acesteia părând nelimitată. Anume la aceste persoane, care ignorează surplusul de activitate fizică, alimentația rațională, evitarea stărilor emotive încordate, se dezvoltă foarte devreme cele mai grave forme ale aterosclerozei, adesea difuze. Factorul genetic (al CI) joacă un rol important, particularitățile personale, deprinderile familiale – toate acestea duc la dezvoltarea aterosclerozei.

Analiza evoluției IM în vârsta tânără a demonstrat că la cca 90% se evidențiază factori de risc al CI, dar mai des fumatul. Mai mult de 50% din bolnavi au doi sau a mai mulți factori de risc concomitent (de ex., obezitate cu hipercolesterolemie, sedentarism și fumat, DZ, HTA și obezitate (B. A. Ллюсов, 1979).

Printre semnele de CI pot fi senzații neclare de înțepături, amorțeală și constricție retrosternală cu iradiere în extremități, mai des în mâna stângă. Ulterior durerile se întesesc, apare senzația de lipsă de aer (înădușeală), agitație, frică de moarte, tristețe. **Această perioadă este cea mai responsabilă pentru aprecierea corectă a CI și adresarea la medic. O atenție deosebită cere schimbarea caracterului durerilor, care devin mai intensive, prelungite și nu se jugulează cu nitroglicerină, adică apare AP nestabilă – stare de preinfarct.** Starea de preinfarct poate avea o durată de la câteva zile până la 6 luni. În afara durerilor, se atestă iritabilitate nemotivată, oboseală, senzații de disconfort, inapetență. Cele mai dificile pentru diagnosticul IM sunt localizările durerii în palme (degete), antebrațe, articulații, coloana vertebrală.

Sunt descrise cazuri de IM la adolescenți de 11-16 ani care efectuează eforturi fizice supradozate pentru ei, la sportivi, inclusiv cu calificare înaltă, în supraîncordările momentane sau de o durată mare. Uneori IM se dezvoltă pe fundalul spasmelor coronarelor intacte nu numai la eforturi fizice, ci și în stări emoționale intensive (jale, suferințe, frică, jignire, nedreptate severă, suferința rudelor etc.). La persoanele tinere cu IM, comparativ cu cele de vârstă înaintată, frecvent pot lipsi în anamneză accese ale AP.

Există și alte particularități ale CI la persoanele tinere:

1. Evoluția asimptomatică a IM uneori se asociază cu decese subite, din cauza fibrilației ventriculare.

2. IM are, de regulă, extindere mare (transmurale), răspândit, pe când la vârstele înaintate IM este de focare mici, limitate.

3. Tinerii suportă IM cu greu: în primele ore apar dereglări de conștiință, psihice, halucinații, cu posibil șoc cardiogen, anevrism cardiac.

4. Tinerii cu IM, după câteva zile de la debut, pot deveni prea liniștiți, superactivi, ignorând starea lor gravă. Alții, invers, sunt ulterior mai puțin activi, limitând eforturile fizice (recomandate de medic), care pot favoriza ameliorarea circulației coronariene.

5. De rând cu sindromul algic cu o durată de la 30 min. până la 24 ore (rar), în 10% cazuri apare hipotensiune arterială (HTA), rareori – șocul cardiogen.

6. Aritmiile cardiace: extrasistolile ventriculare, atriale, tahicardia paroxistică ș.a., blocadele A-V

de diferit grad intraventriculare se determină mai rar decât la bolnavii cu vârste înaintate. Aritmiile și blocadele au o evoluție tranzitorie și, de regulă, numai în primele zile ale IM.

7. La tineri cu IM se dezvoltă des insuficiența cardiacă acută (îndeosebi în IM repetate).

8. Tromboembolii la persoane tinere cu IM apar mai rar, comparativ cu pacienții vârstnici.

9. S-a depistat o dependență directă între complicațiile IM și prezența factorilor de risc. Lipsa lor limitează cu mult focarele IM (focare mici);

10. IM repetate la tineri se întâlnesc de 2 ori mai rar decât la cei cu vârstă înaintată.

11. Dinamica devierilor ECG are o evoluție foarte pozitivă în IM la tineri, până la dispariția lor. S-au atestat și date contrare, când IM decurge asimptomatic și la ECG efectuată ocazional se depistează semne ale IM suportat anterior (uneori de focar mare), despre care pacientul nu știa.

12. La persoanele tinere variantele clasice ale IM se întâlnesc des, dar uneori sunt și forme cu simptome rare sau indolore. Dacă la pacienții vârstnici ultimele alcătuiesc 10% din cazuri, la cei tineri – 20%. Știind că la tineri IM este suspectat mai rar, este clară cauza diagnosticului lui tardiv.

13. În primele zile ale IM se evidențiază leucocitoză, troponine cardiace, BNP- peptidul natriuretic în plasmă sau NT proBNP, majorarea activității aminotransferazelor, creatinfosfochinazei, lactat-dehidrogenatei ș.a., ulterior se majorează VSH și fibrinogenul. Cantitatea acestora depinde de mărimea IM.

14. La tineri IM decurge cu o reactivitate mai înaltă a organismului, sunt dese reacțiile alergice. Evoluția infarctului miocardic (cu focare mari, transmurale) are o durată lungă, dar în ultimii ani, datorită succeselor în tratamentul și reabilitarea pacienților, se atestă o restabilire a capacității de muncă mai timpurie.

Tratamentul anginei pectorale stabile

Tratamentul pentru fiecare pacient trebuie aplicat individual, în funcție de scopurile și perspectiva eficienței acestuia în prevenirea IMA și a decesului prematur de cauză cardiovasculară (ischemie, tromboze).

Fiecare plan de tratament trebuie să cuprindă (Harrison; 2001): 1. Informarea și liniștirea pacientului. 2. Identificarea și tratarea condițiilor agravante. 3. Adaptarea activității. 4. Înlăturarea factorilor de risc, reducând circumstanțele de apariție a consecințelor adverse coronariene. 5. Terapia medicamentoasă pentru angina stabilă.

Unele recomandări pentru terapia farmacologică:

- Tratamentul antianginos trebuie individualizat și monitorizat.

- Administrarea de nitroglicerină pentru simptome acute și profilaxie.

- Testarea efectelor BAB (beta-adrenoblocatorilor) și titrarea până la doza maximă, considerată de a avea protecție timp de 24 de ore.

- În cazul intoleranței BAB sau eficacitate slabă a monoterapiei, se adaugă ACC (trombo-ACC), nitrați cu durată de acțiune lungă sau nicorandil.

- Doza unui medicament trebuie optimizată înaintea adăugării altui medicament.

- Schimbarea combinațiilor de medicamente înaintea încercării introducerii celui de-al treilea.

- Un răspuns slab la tratament este o dovadă că medicamentul nu este eficient.

- Terapia se va considera triplă, dacă două regiuri de tratament sunt ineficiente.

- Pacienții care nu au simptomatologie controlată prin terapie dublă vor fi selectați pentru revascularizare (conform protocolului național „AP stabilă”, 2009).

Considerarea revascularizării mecanice

Tratamentul HTA reduce semnificativ riscul evenimentelor clinice ale aterosclerozei, accidentelor cerebrovasculare prin:

1. Micșorarea TA \leq 130/85 mm Hg la pacienții hipertensivi.

2. Menținerea TA $<$ 130/80 mm Hg la bolnavii cu DZ sau/și boala renală.

3. Obținerea unei mase corporale normale.

4. Activitatea fizică, care depinde de toleranța pacienților, de pragul anginos și care se efectuează timp de \geq 30 min. 3-4 ori pe săptămână, majorând capacitatea de efort și reducând simptomele, greutatea; reglând profilul lipidic, metabolismul glucidic, TA.

5. Folosirea metodelor de relaxare, psihoterapie, prevenirea iatrogeniei.

6. Respectarea dietei (dieta explică $>$ 50% de infarct miocardic).

7. Renunțarea la fumat, alcool și alte vicii.

Recomandările din „Ghidul Alimentației – 2010” (SUA) sunt menite să micșoreze impactul cardiopatiei ischemice asupra populației. A fost elaborat un model simplu pentru populație – *piramida alimentară*, care conține 6 grupe de alimente: cereale, făinoase, fructe și legume, mai puțin carne și rar grăsimi și dulciuri.

Unele substanțe vegetale cu conținut de sulf, în special usturoiul și ceapa, au un efect potențial de a reduce nivelul colesterolului (lipidelor) plasmatic, TA, cu efecte antioxidante, antiplachetare și fibrinolitice, mai ales printre persoanele cu hipercolesterolemie moderată. Apă potabilă nu mai puțin de 1,5 – 2 l/zi.

Reducerea consumului de zahăr se datorează aportului caloric. Se recomandă limitarea aportului de NaCl la 6 gr/zi, care are efect pozitiv în geneza

HTA, cu toate că aportul maxim de sodiu depinde în mare parte de sensibilitatea individuală.

S-a confirmat că pilonii sănătății sunt: alimentația, activitatea fizică, eradicarea fumatului și abuzului de alcool din obișnuințele zilnice.

Din clasa flavonoizilor (derivați de fenil-bezopiran) cei mai importanți sunt flavonolii, flavonele, flavononele și antocianinele. Sursa lor dietetică cea mai importantă este reprezentată de soia, ceapă, ceai și vin. Flavononele au efect invers corelat cu CI. **Astfel, efectul antiaterogen al vinului (mai ales roșu) este determinat de prezența în mare parte a flavonoizilor, substanțelor fenolice etc., și nu de prezența alcoolului (fiind o substanță toxică).**

Cuparea durerii în regiunea cardiacă

Gimnastica curativă pregătește vasele spre dilatare și contractare, scoate senzațiile de durere, majorază cantitatea capilarilor active.

Prima acțiune curativă în durerile cardiace este relaxarea. De exemplu, la trezire aveți senzații neplăcute în piept. În primul rând, ocupați o poziție comodă și relaxați corpul. Sau ați scris timp îndelungat, ați șezut înclinat spre masă. Lăsați stiloul, lăsați-vă spre speteaza scaunului, dezlegați centura, cravata și relaxați corpul. Dacă vă aflați în mers, opriți-vă, eliberați mâinile și, balansându-le în jos, relaxați-le. Relaxarea reflectorică scoate spasmele vaselor sangvine, organelor, în așa fel se ameliorează torentul sângelui.

A doua acțiune curativă este respirația liniștită (mică). Efectuați 1-2 respirații mici (inspirație, expirație, pauză), ușoare, fără eforturi.

A treia acțiune curativă constă în netezirea pieptului. Cu palma mâinii drepte neteziți ușor pieptul de la dreapta spre stânga. Trei-cinci neteziri, numărând cu voce “uuun. u, dooo..i, treee...i”. Lăsați mâinile în jos și relaxați-vă.

A patra acțiune curativă este respirația în volum deplin, când durerea (senzațiile neplăcute) au dispărut și vă simțiți mai bine. Mișcați mâinile în părți – inspirați, lăsați mâinile liber în jos – expirați, pauză. Repetați de câteva ori.

Complex de exerciții

1. Relaxați-vă, ocupați o poziție comodă a corpului, 5-10 sec.
2. Respirație mică în aceeași poziție.
3. Netezirea pieptului din dreapta spre stânga.
4. Respirație mică, relaxați mâinile în jos 5-10 sec.
5. Respirație în volum deplin, 2-3 ori.
6. Netezirea pieptului în diferite direcții (vertical-orizontal, fără efort, ușurel, lăsați mâinile în jos, respirați).
7. Cu degetele mâinii drepte mișcați de la stern spre umăr și invers. Schimbați mâna și direcția. Lăsați mâinile în jos, respirați.
8. Palma mâinii drepte fixați-o pe piept în partea stângă și efectuați mișcări în cerc și invers. Repetați și cu mâna stângă. Lăsați mâinile în jos, respirați.

Când accesesele anginoase nu se repetă timp de 2-3 săptămâni, efectuați acest complex de exerciții mai rar, 1-2 ori pe săptămână.

Este necesar de accentuat că succesele în profilaxia și micșorarea morbidității CI depind totalmente de profilaxia primară a aterosclerozei. Sănătatea persoanelor tinere depinde mult de respectarea modului sănătos de viață.

Bibliografie

1. *Angina pectorală stabilă*, „Protocol clinic național”. Chișinău, 2009.
2. Botnaru V., *Dislipidemiile: Ghid de practică medicală*. Chișinău, 2004.
3. Cristodorescu R., *Fiziopatologia aparatului cardiovascular la vârstnici. Bolile cardiovasculare la bătrâni. Tratat de cardiologie*, 2003, 1026-1041.
4. *Ghidul farmacoterapeutic.*, Chișinău, 2010.
5. *Ghidul Alimentației.*, SUA, 2010.
6. Grib Liviu, *Sindromul metabolic: considerații patogenețice, clinice și diagnostice (monografie)*. Chișinău, 2010, 166.
7. Izvooreanu A., *Hipertensiunea arterială la populația rurală—prevalență și factorii de risc*. Soc. Română de cardiologie. A 28-a Conferință Națională de cardiologie. Timișoara, 1993, 114.
8. *Hipertensiunea arterială la adult. Protocol clinic național.*, Chișinău, 2008.
9. Hortolomei V. V., Savciuc R., *Cardialgie în distonia neurocirculatorie*. Materialele conferinței științifice anuale a studenților consacrate semicentenarului USMF “Nicolae Testemițanu”, R. Moldova (12-13 octombrie 1995), Chișinău, 1995 : 37.
10. Hortolomei V. V., *Manifestările cardiace în astenia neurocirculatorie (ANC)*. Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 1997, 337 p.
11. Hortolomei V. D., *Astenia neuro-circulatorie (monografie)*, Chișinău, 1996, 138p.
12. Hortolomei V. D., Hortolomei V. V., *Manifestările cardiace în astenia neurocirculatorie (ANC)*. Materialele conf. științifice a colab. și studenților (18 octombrie 1997), USMF “Nicolae Testemițanu”, R. Moldova, Chișinău, 1997, 337p.
13. Hortolomei V. D., *Hemodinamica centrală în distonia neurocirculatorie (DNC)*. Tezele conferinței științifice anuale a USMF “Nicolae Testemițanu”, R. Moldova (25-27 mai 1993), Chișinău, 1993, 321p.
14. Hortolomei Valerian, Hortolomei Valeriu, *Hipertensiunile arteriale (monografie)*. Chișinău, 2008, 146p.
15. Hortolomei Valerian, Hortolomei Valeriu., *Hipertensiunea arterială la adult. Hipertensiunea arterială în evoluția sarcinii (monografie)*. Chișinău, 2010, 171p.
16. Hortolomei Valerian, Hortolomei Valeriu, *Angina pectorală stabilă (monografie)* Chișinău, 2011, 147.
17. Zdrengea D., Văidean G., Pop D., *Cardiologie preventivă*. Cluj-Napoca: Casa cărții de știință, 2003.
18. Аллилуев И. Г., Маколкин В. И., Аббакумов С.

А., *Боли в области сердца*, Москва: Медицина, 1985.

19. Епифанов В. А., *Лечебная физическая культура*. Учебное пособие. ГЭОТАР Медиа, 2009.

20. Люсов В. А., *Сердечно-сосудистые заболевания в молодом возрасте*, Москва: „Медицина”, 1979.

21. Малая Л. Т., Волков В. И., *Ишемическая болезнь сердца у молодых*, Киев: «Здоровья», 1980.

22. Хорголомей А. В., Ботя А. В., Хорголомей В. Д., *Дифференциальная диагностика болевого синдрома при стенокардии и нейроциркулярной дистонии по кардиальному типу*. Тезисы научной конференции КГМУ (14-16 мая 1991), Кишинэу, 1991, 383 с.

23. Хорголомей В. Д., Фелечко Ф. Н., Доба В. А., *Дифференциальная диагностика нейроциркулярной дистонии (НЦД) по кардиальному типу и инфекционно-аллергического миокарда*. Тезисы научной конференции КГМУ им. Н. Тестемичану, Р. Молдова (12-15 мая 1992), Кишинэу, 1992, 248 с.

24. Хорголомей В. Д., *Нейрогенная миокардиодистрофия при нейроциркулярной дистонии (НЦД)*. Тезисы научной конференции КГМУ им. Н. Тестемичану, Р. Молдова (12-15 мая 1992), Кишинэу, 1992, 249 с.

25. Чеботарев Д. Ф., *Гериатрия в клинике внутренних болезней*, Киев: „Здоровья”, 1977.

Rezumat

Cardiopatia ischemică în vârsta tânără se caracterizează ca un proces limitat și slab pronunțat, deoarece în această vârstă un loc deosebit în ischemia miocardului îl ocupă îndeosebi tulburările funcționale din circulația coronariană.

Conform datelor relatate, numărul CI (angina pectorală, infarctul miocardic) determinate de ateroscleroza coronariană (în peste 90% din cazuri), spasmul coronarian, hipertrofia VS (HTA, cardiomiopatii), tulburări de ritm și conducere ș.a. este în creștere, de aceea este necesar de știut care sunt particularitățile specifice de diagnostic, clinice, terapeutice și profilactice ale ischemiei miocardului la persoanele tinere.

Summary

Heart disease in young age is characterized as a limited process and poorly pronounced because in this age a main place in apperence of myocardial ischemia, occupy especially functional disturbances in coronary circulation.

According to the reported dates amount of CI (angina pectoris, myocardial infarction) defintied by the folowing causes: coronary atherosclerosis in 90% of cases, coronary spasm, ventricular hypertrophy (hypertension, cardiomyopathy), arrhythmias and conductivity disorders etc. is increasing, so it is necessary to know some specific diagnostic features, clinical, treatment and prevention steps of myocardial ischemia in young people.

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в молодом возрасте характеризуется как ограниченный и слабо

выраженный процесс, потому что в этом возрасте в ишемии миокарда особое место занимают функциональные расстройства в коронарном кровотоке. Согласно различным данным ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда) вызывается: коронарным атеросклерозом в более 90% случаев, коронарспазмом, гипертрофией ЛЖ (гипертониями, кардиомиопатиями), расстройствами ритма и проводимости сердца и др., распространение которых нарастают, поэтому необходимо знать некоторые специфические особенности в диагностике, клинике, лечении и профилактике ишемии миокарда у молодых.

MANAGEMENTUL EXTRAȚIILOR DENTARE LA PACIENȚII AFLAȚI SUB MEDICAȚIE ANTICOAGULANTĂ ORALĂ

Oleg Zănoagă, dr. în med., asist. univ.,
Valentin Topalo, dr. hab. în med., prof. univ.,
Dumitru Sârbu, dr. în med., conf. univ.,
Andrei Mostovei, doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea temei

În ultimii ani, indicațiile pentru tratamentul cu anticoagulante orale s-a extins [1]. Milioane de pacienți primesc medicamente ce influențează asupra hemostazei, micșorând riscul apariției evenimentelor tromboembolice [2]. În ultimul timp se constată o creștere a asistenței angio- și cardiocirurgicale, acordate populației (protezări valvulare cardiace, by-passuri coronariene, plastii valvulare etc.), și a numărului de persoane purtătoare de valve cardiace artificiale și proteze vasculare, cu stenocardie, infarct miocardic, dereglări de ritm cardiac [3]. În 1997, în toată Europa au fost efectuate 64 000 de intervenții valvulare, dintre care în 2/3 cazuri au fost folosite proteze mecanice [4]. În prezent, în Instituția Medico-Sanitară Publică (IMSP) Centrul de Chirurgie a Inimii din or. Chișinău, se efectuează peste 500 de operații anual [3].

În Republica Moldova există în jur de 3 000 de pacienți cu afecțiuni cardioreumatice, care necesită protezare valvulară. În afară de aceasta, mai există bolnavi cu valvulopatii congenitale, degenerative și aterosclerotice, care multiplică considerabil numărul lor. Trebuie de menționat că valvele mecanice prezintă niște corpuri străine pentru organism, care comportă un risc sporit de complicații infecțioase și tromboembolice, fapt ce necesită o terapie anticoagulantă pe parcursul vieții întregi și antibioticoterapie profilactică [5–8].

Așadar, acești pacienți sunt predispuși spre formarea intravasculară a trombilor și lor li se administrează anticoagulante cu acțiune indirectă (acenocumarol, warfarină, fenindionă). În același timp, ei adeseori necesită o asanare a cavității bucale, inclusiv prin extracții dentare, care pot duce la complicații hemoragice. Accidentele hemoragice la această grupă de pacienți se întâlnesc relativ frecvent [9]. Ele sunt favorizate de riscul mare de supradozare, legat de variațiile individuale în comportamentul farmacocinetic, precum și de interferențele dictate de diferite stări patologice sau de medicamentele asociate [9]. Pericolul hemoragiilor abundente este mare, ținând cont de efectul prelungit al anticoagulantelor (de ex., durata efectului acenocumarolului este de 48-72 de ore după oprirea tratamentului, iar efectul warfarinei se menține 5-7 zile) [9].

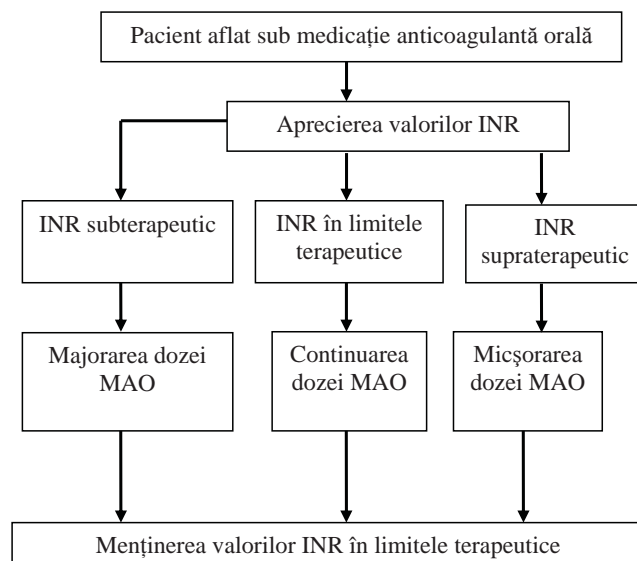
Conform datelor din literatură [10, 11], frecvența hemoragiilor la pacienții aflați la tratament cu anticoagulante indirecte variază între 5 și 10%. Rata sângerărilor severe este 2,4-8,1%, iar a celor fatale – 0-4,8% [10]. Pentru a preveni apariția hemoragiilor postoperatorii, inclusiv postextracționale dentare, adeseori pacienților li se anulează administrarea acestor preparate. Acest procedeu îi expune la un risc major de complicații tromboembolice, cu potențial semnificativ de morbiditate [12–16].

Prin urmare, boala tromboembolică reprezintă o complicație majoră a bolnavului chirurgical. Importanța acestei probleme medicale se datorează, pe de o parte, creșterii frecvenței, iar pe de altă parte, dificultăților diagnosticului intravital și letalității foarte mari [17]. Statistica anatomoclinică a SUA arată că embolia masivă este a treia cauză de mortalitate subită. Anual sunt spitalizați circa 300 000 de pacienți cu tromboză venoasă profundă (TVP), ce produce aproximativ 50 000 de decese prin tromboembolie pulmonară (TEP). În Europa incidența TVP, raportată în ultimii ani, atinge 160 de cazuri la 100 000 de locuitori. În Franța se produc anual peste 80 000 de TEP, cu minimum 20 000 de decese.

Așadar, problema extracției dentare la pacienții aflați sub medicație antitrombotică are o importanță practică majoră. Prin aceasta pot fi lămurite complicațiile ce apar în aceste cazuri și alegerea variată, deseori neargumentată, a tacticii medicale.

Coeficientul Internațional de Normalizare și valoarea lui în identificarea riscului hemoragic și tromboembolic la pacienții aflați sub medicație antitrombotică

Monitorizarea frecventă a tratamentului anticoagulant este obligatorie pentru a ști în permanență care este necesarul individual de medicament pentru obținerea efectului terapeutic, influența potențială asupra



Conduita preextractională la pacienții aflați pe fundal de medicație anticoagulantă orală în funcție de valorile INR-lui.

coagulării a altor factori asociați și care este riscul de hemoragie apreciabil când anticoagularea depășește limitele terapeutice. În acest scop, nivelul optim al anticoagulantelor orale este apreciat prin monitorizarea timpului de protrombină, reprezentat de coeficientul internațional de normalizare, denumit *International Normalized Ratio* (INR) [10, 18, 19].

INR-ul a fost introdus în 1983 de către Comitetul Standardelor Biologice al OMS (World Health Organisation Committee on Biological Standards) [20]. INR-ul se calculează prin raportul dintre timpul protrombinic (TP) al pacientului și TP al plasmei normale de control, ridicat la puterea valorii indicelui internațional de sensibilitate, denumit *International Sensitivity Index* (ISI) [10, 18, 19]. Datele despre ISI se anexează la descrierea tuturor seturilor pentru determinarea TP [18].

Un pacient cu un sistem de coagulare normal are un INR de 1.0 sau aproape de 1.0 (0,7-1,3) [18, 19]. El crește la bolnavii cu afecțiuni hepatice, deficit de vitamină K, coagulare intravasculară diseminată (CID), deficite de factorii VII, X, V și la cei tratați cu anticoagulante orale [18]. Nivelul terapeutic al anticoagulării depinde de indicația pentru care se administrează și valorile INR-lui variază în limitele 2,0-4,0 [18]. Astfel, în 1992 [21], ulterior în 2008 [22], Asociația Americană a Medicilor-Toracaliști (American College of Chest Physicians) a declarat că valorile diapazonului terapeutic al warfarinei trebuie să fie în limitele INR-lui de 2.0-3.0 pentru toate cazurile clinice, cu excepția pacienților cu proteze valvulare mecanice, pentru care INR-ul recomandat este în limitele 2.5-3.5. Aceste recomandări au fost aprobate de către Asociația Cardiologilor Americani (American Heart Association) [23]. Cu cât acest coeficient e mai înalt

cu atât hipocoagularea e mai pronunțată și, prin urmare, complicațiile hemoragice sunt mai frecvente, mai periculoase, și invers, cu micșorarea valorilor INR-lui sub limitele diapazonului terapeutic crește riscul de apariție a evenimentelor tromboembolice [18]. Prin urmare, în mod ideal, INR-ul trebuie să fie apreciat în termen de 24 de ore înainte de orice intervenție chirurgicală orală [24, 25], dar, pentru pacienții care au un INR stabil, este acceptabilă aprecierea acestuia în termen de 72 de ore preoperator.

Așadar, aprecierea valorilor INR este o metodă obligatorie de evaluare preoperatorie a efectului anticoagulantelor orale la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală.

Este oare necesară întreruperea tratamentului anticoagulant la pacienții care necesită extracții dentare?

În literatura de specialitate au fost raportate multiple studii de evaluare a procedurilor chirurgicale orale, cum ar fi extracțiile dentare la pacienții aflați sub tratament anticoagulant oral. În aceste studii au fost propuse diferite abordări, și anume:

1. Suspendarea tratamentului anticoagulant oral cu câteva zile preextractional [26, 27].
2. Suspendarea anticoagulantelor orale și administrarea heparinei înainte de tratamentul stomatologic [28, 29, 30].
3. Reducerea (fără suspendare) terapiei anticoagulante [31].
4. Menținerea tratamentului anticoagulant neschimbată și aplicarea diferitelor măsuri hemostatice locale, cu menținerea valorilor INR-lui < 2,5 [32, 33] sau INR < 4,0 [34, 35].

În cadrul studiilor noastre [36], la pacienții (n=33) INR-ul cărora (la internare în secția de chirurgie oro-

maxilofacială din cadrul CNȘPMU) a fost sub limitele diapazonului terapeutic (< 2), pentru a preveni accidentele tromboembolice, doza anticoagulantului a fost majorată individual (inclusiv preextractional), până la ajustarea INR-lui la limitele terapeutice. Rezultatele obținute în urma ajustării dozei medicației anticoagulante orale sunt prezentate în *tabelul* ce urmează.

După cum se observă din tabel, INR-ul (la internare) $\leq 1,9$ a fost apreciat la 15 ($45,5 \pm 8,7\%$) pacienți, la care, cu scop de micșorare a riscului de apariție a evenimentelor tromboembolice, doza de anticoagulant a fost mărită până la ajustarea INR-lui la valorile diapazonului terapeutic (2,0-4,0). În 15 ($45,5 \pm 8,7\%$) cazuri INR-ul a fost în limitele diapazonului terapeutic și doza de anticoagulant nu a fost modificată. La 3 ($9,1 \pm 5,0\%$) bolnavi a fost constatată o supradozare cu anticoagulante indirecte, valorile INR-lui la internare fiind în limitele 4,6-4,8. La bolnavii aflați în supradozaj doza anticoagulantului a fost micșorată și ulterior menținută în limitele terapeutice. În rezultat determinăm că toți pacienții, în urma administrării dozei individuale de anticoagulant, au fost externați cu INR-ul în limitele 2,0-3,5, adică în limitele diapazonului terapeutic. Astfel, au fost evitate complicațiile tromboembolice, mai ales la pacienții internați cu valorile INR-lui sub limitele terapeutice.

Așadar, extracțiile dentare la pacienții aflați pe fundal de medicație antitrombotică pot fi efectuate fără anularea acestor preparate. Mai mult ca atât, conform studiilor noastre [36], hemoragiile postextractionale dentare apărute la nivelul diapazonului terapeutic al INR-lui sunt de intensitate nesemnificativă și pot fi ușor controlate prin aplicații locale de trombină umană și acid aminocaproic de 5%. Unii autori [21, 37] menționează că valoarea optimă a INR-lui pentru efectuarea extracțiilor dentare este de 2,5, deoarece această limită minimizează riscul de apariție atât a accidentelor hemoragice, cât și a evenimentelor tromboembolice. În opinia noastră, extracțiile dentare pot fi efectuate cu succes la nivelul valorilor individuale

ale INR-lui recomandate pacienților de către medicul-curant de profil general, în același timp, fiind conștienți de faptul că măsurile hemostatice locale pot fi necesare pentru a controla sângerarea.

Conduita preextractională în cazul pacienților aflați pe fundal de medicație anticoagulantă orală

Luând în considerație creșterea frecvenței și letalitatea foarte mare a complicațiilor tromboembolice, decizia de a modifica terapia anticoagulantă, în opinia noastră [36], trebuie apreciată din punct de vedere al riscului și beneficiului. În acest context, la pacienții INR-ul cărora (preoperator) este sub limitele diapazonului terapeutic (< 2), pentru a preveni accidentele tromboembolice, doza anticoagulantului trebuie majorată până la ajustarea INR-lui la limitele terapeutice. Și invers, în cazul în care valoarea INR-lui este mai mare decât limitele terapeutice individuale recomandate de către medicul curant de profil general, doza anticoagulantului va fi micșorată. La pacienții INR-ul cărora este în limitele terapeutice, doza medicației anticoagulante va fi menținută în aceleași limite. Astfel, pentru profilaxia accidentelor hemoragice și tromboembolice recomandăm ca doza anticoagulantului să fie modificată în funcție de INR, sub controlul în dinamică a coeficientului respectiv. Această conduită este prezentată în mod schematic mai jos.

Concluzii

În urma analizei datelor din literatura de specialitate și bazându-ne pe rezultatele cercetărilor noastre, putem concluziona:

1. Pacienții aflați sub tratament anticoagulant oral prezintă un risc crescut atât hemoragic, cât și tromboembolic. Pentru a preveni aceste complicații severe, recomandăm evaluarea preextractională obligatorie a efectului anticoagulantelor orale prin aprecierea valorilor INR.
2. Extracțiile dentare la această grupă de pacienți pot fi efectuate fără anularea (suspendarea) remediilor anticoagulante.
3. Pentru profilaxia accidentelor hemoragice severe și tromboembolice, doza anticoagulantului va fi

Valorile INR-lui la internarea și la externarea pacienților aflați sub tratament anticoagulant oral ($n = 33$)

Valorile INR	La internare		La externare		p
	n	P \pm ES%	n	P \pm ES%	
1,0 – 1,9	15	45,5 \pm 8,7	-	-	****
2,0 – 2,5	10	30,3 \pm 7,9	28	84,8 \pm 6,2	****
2,6 – 3,0	3	9,1 \pm 5,0	4	12,1 \pm 5,7	*
3,1 – 3,5	1	3,0 \pm 2,9	1	3,0 \pm 2,9	*
3,6 – 4,0	1	3,0 \pm 2,9	-	-	*
4,1 – 4,5	-	-	-	-	-
4,6 – 5,0	3	9,1 \pm 5,0	-	-	*

Notă: * – $p > 0,05$; **** – $p < 0,001$.

modificată în funcție de valorile INR, cu menținerea acestora în limitele diapazonului terapeutic recomandat de către medicul curant de profil general.

4. Hemoragiile postextractionale dentare la această grupă de pacienți, apărute la nivelul diapazonului terapeutic al INR-lui, sunt de intensitate nesemnificativă și pot fi ușor controlate prin aplicații locale de trombină umană și acid aminocaproic de 5%.

Bibliografie

- Gohlke-Bärwolf C., Zentrum H., Krozingen B., *Anticoagulation in valvar heart disease: new aspects and management during non-cardiac surgery*. Heart, 2000; 84: 567-572.
- Jaffer A.K. et al. *Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol*. J. Thromb. Thrombolysis, 2005, 20(1):11-16.
- Ciubotaru A., Manolache Gh., Chișlaru L., *Istoricul și prezentul chirurgiei cardiovasculare în Republica Moldova*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2006; 5 (9): 8-13.
- British Society of Haematology. *British committee for standards in haematology guidelines on oral anticoagulation, 3rd ed.*, Br. J. Haematol., 1998; 101: 374-387.
- Bucur A., Cioacă R., *Urgențe și afecțiuni medicale în cabinetul stomatologic: note de curs*, București: Editura „Etna”, 2004: 15-28.
- Rotaru A., Băciuț G., Rotaru H., *Chirurgie maxilofacială*. Vol. I, Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, 2003: 557-562.
- Базикян Э.А. и др., *Хирургическое стоматологическое лечение пациентов с приобретенными пороками клапанного аппарата сердца на фоне применения местных коагулирующих средств и антибактериальной терапии*, Стоматология для всех, 2009, 2: 32-36.
- Bashore T.M., Cabell C., Fowler V., *Update on Infective Endocarditis*, Current Problems in Cardiology, 2006, 31(4): 274-352.
- Cojocaru V., *Dereglări hemostazice în stări patologice critice*, Chișinău: „Art-Grup Brivet”, 2006: 154-158.
- Grosu A., *Profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic și a altor complicații tromboembolice în fibrilația atrială*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2006; 1 (5): 189-202.
- Palareti G. et al., *Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT)*, Lancet, 1996; 348(9025): 423-428.
- Ferrieri G.B. et al., *Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption*, J. Oral. Maxillofac. Surg., 2007; 65 (6): 1149-1154.
- Pototski M., Amenábar J.M., *Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment*, J. Oral Sci., 2007; 49(4): 253-258.
- Wahl M. J., *Dental surgery in anticoagulated patients*, Arch Intern. Med., 1998; 158(15): 1610-1616.
- Wallace D.L., Latimer M.D., Belcher H.J., *Stopping warfarin therapy is unnecessary for hand surgery*, J. Hand. Surg., 2004; 29(3): 203-205.
- Ward B.B., Smith M.H., *Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice*, J. Oral Maxillofac Surg., 2007; 65(8) 1454-1460.
- Hotineanu V. și al., *Chirurgie: curs selective*, Chișinău: CEP Medicina, 2008; 214-218.
- Момот А.П., *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики*, Санкт-Петербург: ФормаТ, 2006; 101-107.
- Окороков А.Н., *Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек*, Москва: Мед. лит., 2007; 5: 52-68.
- Stern R. et al., *Using the international normalized ratio to standardize prothrombin time*, J. Am. Dent. Assoc., 1997; 128(8): 1121-1122.
- Hirsh J. et al., *Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range*, Chest., 1992; 102 (4): 312S-326S.
- Hirsh J. et al., *Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*, Chest., 2008; 133, (6): 71S-109S.
- Hirsh J., Fuster V., *Guide to anticoagulant therapy, part 2: oral anticoagulants*. Circulation, 1994; 89(3): 1469-1480.
- Alexander R., Ferretti A.C., Sorensen J.R., *Stop the nonsense not the anticoagulants: a matter of life and death*, N. Y. State Dent. J., 2002; 68(9): 24-26.
- Blinder D. et al., *Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding*, J. Oral Maxillofac Surg., 2001; 30(6): 518-521.
- Speechley J.A., Rugman F.P., *Some problems with anticoagulants in dental surgery*. Dent. Update, 1992; 19(5): 204-206.
- Scher K.S., *Unplanned reoperation for bleeding*, Am. Surg., 1996; 62(1): 52-55.
- Bloomer C.R., *Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin (Lovenox) anticoagulation therapy*, J. Oral Maxillofac Surg., 2004; 62(1) 101-103.
- Hirsh J., Raschke R., *Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*, Chest., 2004; 126 (3): 188S-203S.
- Johnson-Leong C., Rada R.E., *The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy*, J. Am. Dent. Assoc., 2002; 133(8) 1083-1087.
- DeClerck D., Vinkier F., Vermeylen J., *The influence of anticoagulation on blood loss following dental extraction*, Journal of Dental Research, 1992; 71 387-390.
- Sacco R. et al., *Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets*, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2007; 104(1) 18-21.

33. Morimoto Y., Niwa H., Minematsu K. *Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral anti-thrombotic therapy*, J. Oral Maxillofac Surg., 2008; 66(1) 51-57.

34. Salam S., Yusuf H., Milosevic A., *Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin*, Br. J. Oral Maxillofac Surg., 2007; 45(6) 463-466.

35. Randall C., *Surgical management of the primary care dental patient on warfarin*, Dent. Update, 2005; 32(7) 414-416.

36. Zănoagă O., *Hemoragiile postextracționale dentare*, Teză de dr. în medicină. Chișinău, 2010.

37. Pototski M., Amenábar J.M., *Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment*, J. Oral Sci, 2007; 49(4): 253-258.

Rezumat

În lucrare sunt reflectate datele din literatura de specialitate și din experiența autorilor, dedicate problemei extracțiilor dentare la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală. În baza datelor expuse, autorii au concluzionat că extracțiile dentare la această grupă de pacienți pot fi efectuate cu succes fără anularea remediilor anticoagulante, la nivelul valorilor diapazonului terapeutic ale INR-lui. Pentru profilaxia accidentelor hemoragice severe și tromboembolice, doza anticoagulantului va fi modificată în funcție de valorile INR, cu menținerea acestora în limitele diapazonului terapeutic recomandat de către medicul curant de profil general.

Summary

The paper reflects the publications from dental literature and authors' experience dedicated to the problem of tooth extractions in patients on oral anticoagulant medication. On the basis of presented data, the authors concluded that dental extractions in this group of patients can be successfully performed without discontinuation of anticoagulants, within the values of the therapeutic range of INR. To prevent severe bleeding and thromboembolic events, the anticoagulant dosage will be changed depending on INR values maintaining them within the therapeutic range recommended by general practitioner.

Резюме

В статье отражены публикации медицинской литературы и опыт авторов, посвященный проблеме удаления зубов у пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты. На основе представленных данных, авторы пришли к выводу, что удаление зубов в этой группе больных может быть успешно выполнено без необходимости отмены антикоагулянтов, на уровне значений терапевтического диапазона Международного Нормализованного Отношения (МНО). Для предотвращения сильных кровотечений и тромбозов, доза антикоагулянтов будет меняться в зависимости от поддержания значений МНО в пределах терапевтического диапазона, рекомендованного врачом общего профиля.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografii, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнению, предложению, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы. Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - c) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - d) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Ștefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Țibîrnă**, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

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

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciocină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ion Iliciuc**, profesor universitar, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Virnav, 13.

Reprezentant – **Victor Botnaru**, profesor universitar, director

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Ion Moldovanu**, profesor universitar, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, doctor în medicină, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Oleg Barbă**, director

14. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

15. Centrul Health Forever International.

Adresa juridică: MD 2024, Chișinău, str. A. Doga, 24.

Reprezentant – **Mihai Ciocanu**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.