

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

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

*REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ*

CATEGORIA B

Fondată în anul 2005

Apare de 4 ori pe an

3(31)/2011

**CHIȘINĂU**

**2011**

**REDACTOR-ŞEF**

Gheorghe Țibîrnă, prof., academician AŞ, Moldova

**REDACTOR-ŞEF ADJUNCT**

Ion Ababii, prof., academician AŞ, Moldova

**SECRETAR RESPONSABIL**

Stanislav Groppa, prof., membru coresp. AŞ, Moldova

**COLEGIUL DE REDACȚIE**

Vasile Anestiadi, prof., academician AŞ, Moldova  
 Gheorghe Ghidirim, prof., academician AŞ, Moldova  
 Teodor Furdui, prof., academician AŞ, Moldova  
 Gheorghe Paladi, prof., academician AŞ, Moldova  
 Diomid Gherman, prof., academician AŞ, Moldova  
 Eva Gudumac, prof., academician AŞ, Moldova  
 Mihai Popovici, prof., academician AŞ, Moldova  
 Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova  
 Eremia Zota, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova  
 Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova  
 Constantin Ețco, doctor habilitat prof., Moldova  
 Vladimir Hotineanu, doctor habilitat, prof., Moldova  
 Andrei Usatii, doctor în medicină, conferențiar, Moldova  
 Mihail Davidov, prof., academician AŞMR, Moscova  
 Aliev Mamed, prof., academician AŞMR, Moscova  
 Vladimir Poleacov, membr. coresp. AŞMR, prof., Moscova  
 Alexandru Paces, membr. coresp. AŞMR, prof., Moscova  
 Cioinzonov Eugen, membr. coresp. AŞFR, prof., Tomsc  
 Șepotin Igori, doctor habilitat, prof. Kiev  
 Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen, Olanda  
 Irinel Popescu, profesor, doctor, București, România  
 Nicolae Costin, profesor, doctor, București, România  
 Băciuț Grigore, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România  
 Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România  
 Viorel Prisacari, doctor habilitat, prof. Moldova  
 Victor Botnaru, doctor habilitat, prof. Moldova  
 Anatol Cernii, doctor habilitat, prof. Moldova  
 Aurel Grosu, doctor habilitat, prof. Moldova  
 Constantin Spînu, doctor habilitat, profesor Moldova  
 Ion Țibîrnă, doctor habilitat, profesor Moldova  
 Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor Moldova  
 Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor Moldova  
 Victor Vovc, doctor habilitat, profesor Moldova  
 Victor Cernat, doctor habilitat, profesor Moldova  
 Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferențiar Moldova  
 Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor ,Moldova  
 Victor Ghicavii, doctor habilitat, profesor, Moldova  
 Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

**REDACTOR:** Larisa Erşov

**COPERTĂ:** Ion Timotin

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatariilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.  
 Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican

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**

Абаний Ион академик АН Молдова

**ОТВЕСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

Станислав Гроппа член-корреспондент АНМ Молдова

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Анестиади Василе академик АН проф., Молдова  
 Фурдуй Теодор академик АН проф., Молдова  
 Гидирим Георге 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  
 Кочмару Ион член-коресп. АН, проф., Молдова  
 Оппол Николай член-коресп. АН, проф., Молдова  
 Зота Еремия член-коресп., АН, проф., Молдова  
 Ецко Константин д.м.н., проф. Молдова  
 Хотиняну Владимир д.м.н., проф. Молдова  
 Усагытй Андрей, к.м.н. Молдова  
 Михаил Давыдов, академик РАМН, проф., Москва, Россия  
 Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва, Россия  
 Владимир Поляков, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия  
 Александр Пачес, чл.-корр. РАМН проф., Москва, Россия  
 Чойнзонов Евгений, чл.-корр. РАМН, проф., Томск, Россия  
 Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина  
 Роберт Пьет ванн Оорт, проф., Гронинжен Голландия  
 Попеску Ирinel, проф. Бухарест Румыния  
 Костин Николае, проф. Клуж-Напока Румыния  
 Бэчиуц Григоре, проф. Клуж-Напока Румыния  
 Еремия Александру, проф. Клуж-Напока Румыния  
 Присакарь Виорел, д.м.н., проф. Молдова  
 Ботнару Виктор, д.м.н., проф. Молдова  
 Чёрный 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  
 Чокан Михай, д.м.н., Молдова  
 Чобану Георгий, д.м.н., проф. Молдова  
 Гикавий Виктор, д.м.н., проф. Молдова  
 Тарнарукцаия Родика, исследователь, стажер, Молдова

**EDITOR-IN-CHIEF**

GheorgheTibirna, 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  
 Nicolae Opopol, prof, ASci Corr.Membr. Moldova  
 Eremia Zota prof, ASci Corr.Membr. Moldova  
 Ion Corcimaru, prof, ASci Corr.Membr. Moldova  
 Constantin Etc, 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  
 Choynzonov Eugene, prof., RAMSci Corr. Membr., Tomsk  
 Sipotin Igori, Prof., MD, DMSci, Ukraine  
 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  
 Viorel Prisacari, Prof., MD, DMSci, Moldova  
 Victor Botnaru, Prof., MD, DMSci, Moldova  
 Anatol Cernii, Prof., MD, DMSci, Moldova  
 Aurel Grosu, Prof., MD, DMSci, Moldova  
 Constantin Spinu, Prof., MD, DMSci, Moldova  
 IonTibirna, 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 Ciocan, MD, DMSci, Moldova  
 Gheorghe Ciobanu, Prof., MD, DMSci, Moldova  
 Victor Ghicavii, Prof., MD, DMSci, Moldova  
 Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern, Moldova

*Andrei Usafii. Cuvânt de salut.*

**Istoricul Spitalului Clinic Republican.**

### SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

*Andrei Usafii, Sergiu Popa, Petru Cepoïda.* Corelația dintre strategiile de sănătate și alte strategii comunitare.

*Sergiu Popa, Andrei Usafii, Petru Cepoïda.* Elementele strategiei de cuantificare în aspect istoric și în sistemul contemporan de sănătate.

*Nicolae Frunza, Petru Cepoïda.* L'apparition et la spécificité contemporaine d'emploi de la stratégie générale internationale de santé „l'approche intégrationniste”.

*Nicolae Frunza, Petru Cepoïda.* L'analyse de la stratégie nationale de développement du système de santé de la Moldavie (2008-2017).

*Nicolae Frunza, Petru Cepoïda.* Rôle du Conseil de l'Europe en matière de protection des droits du patient.

*Nicolae Frunza, Petru Cepoïda.* Évolution des indicateurs indirects de santé dans la région européenne de l'Organisation mondiale de la Santé au début du XXI<sup>e</sup> siècle.

*Petru Cepoïda.* Efectul lărgirii Uniunii Europene asupra unor indicatori de sănătate.

### CHIRURGIE. STUDII ȘI SINTEZĂ CHIRURGIE CARDIACĂ

*Liviu Maniuc.* Algoritmul chirurgical în tratamentul defectului septal ventricular, asociat cu stenoza pulmonară.

*Aureliu Batrânac, Vitalie Moscalu, Andrei Ureche, Vladislav Moroza, Gheorghe Manolache, Nelea Ghicavâi, Serghei Voitov, Sergiu Barnaciuc.* Argumentarea tacticilor active în tratamentul chirurgical al insuficienței mitrale ischemice (IMI).

*Gheorghe Manolache, Vitalie Moscalu, Aureliu Batrânac, Vladislav Moroza, Andrei Ureche, Grigore Țurcanu, Sergiu Barnaciuc, Adrian Rotaru.* Tratatamentul contemporan al trombozei de protecție valvulară cardiacă.

*Андрей Усафий. Приветствие.*

**История Республиканской Клинической Больницы**

### МЕНЕДЖМЕНТ

*Андрей Усафий, Сергей Пона, Петру Чепойда.* Корреляция между стратегиями здравоохранения и другими стратегиями Евросоюза.

*Сергей Пона, Андрей Усафий, Петру Чепойда.* Элементы стратегии «квантификации» в исторической перспективе и в современной системе здравоохранения.

*Николае Фрунза, Петру Чепойда.* Появление и особенности современного применения общей международной стратегии здравоохранения „холистический подход”.

*Николае Фрунза, Петру Чепойда.* Анализ Национальной Стратегии Развития Системы Здравоохранения в Республике Молдова (2008-2017).

*Николае Фрунза, Петру Чепойда.* Роль совета европы в защите прав пациента.

*Николае Фрунза, Петру Чепойда.* Эволюция непрямых показателей здоровья населения в Европейском регионе Всемирной Организации Здравоохранения в начале XXI века.

*Петру Чепойда.* Влияние расширения Евросоюза на некоторые показатели здоровья населения.

### ХИРУРГИЯ. ИССЛЕДОВАНИЯ И СИНТЕЗ КАРДИОХИРУРГИЯ

*Ливиу Манюк.* Алгоритм хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки ассоциированного с стенозом легочной артерии.

*Аурелиу Батрынак, Виталие Москалу, Андрей Уреке, Владислав Морозан, Георге Манолаке, Неля Гикавый, Сергей Войтов, Сергей Барначук.* Аргументация активной тактики хирургического лечения ишемической митральной недостаточности.

*Георге Манолаке, Виталие Москалу, Аурелиу Батрынак, Владислав Морозан, Андрей Уреке, Григоре Цуркану, Сергей Барначук, Адриан Ротару.* Современное лечение тромбоза протезов клапанов сердца.

*Andrei Usafii. Welcome message.* 12

**The history of Clinical Republican Hospital.** 14

### PUBLIC HEALTH AND SANITARY MANAGEMENT

*Andrei Usafii, Sergiu Popa, Petru Cepoïda.* The correlation between health care strategies and other communitarian strategies. 17

*Sergiu Popa, Andrei Usafii, Petru Cepoïda.* Quantification strategy's elements in historical evolution and in modern health care system. 20

*Nicolae Frunza, Petru Cepoïda.* Origins and the peculiarities of contemporary implementation of the international general health care strategy „health in all”. 23

*Nicolae Frunza, Petru Cepoïda.* The Analysis of the National Strategy of the Health Care System Development in the Republic of Moldova (2008-2017). 27

*Nicolae Frunza, Petru Cepoïda.* The role of the Council of Europe in the patients' rights protection. 30

*Nicolae Frunza, Petru Cepoïda.* The evolution of the indirect populational health indices in the European region of WHO in the beginning of the XXI century. 34

*Petru Cepoïda.* European Union enlargement effect on some health care indices. 38

### SURGERY. STUDIES AND SYNTHESES CARDIAC SURGERY

*Liviu Maniuc.* Surgical treatment algorithms of ventricular septal defect associated with pulmonary stenosis. 42

*Aureliu Batrânac, Vitalie Moscalu, Andrei Ureche, Vladislav Moroza, Gheorghe Manolache, Nelea Ghicavâi, Serghei Voitov, Sergiu Barnaciuc.* Argumentation tactics in surgical treatment of Ischemic mitral insufficiency. 49

*Gheorghe Manolache, Vitalie Moscalu, Aureliu Batrânac, Vladislav Moroza, Andrei Ureche, Grigore Țurcanu, Sergiu Barnaciuc, Adrian Rotaru.* Contemporary treatment of prosthetic heart valves thrombosis. 53

- Eugen Vârlan.** Protecția miocardului în operațiile pe inima deschisă la copiii mici: factori preoperatorii și menajarea circulației extracorporale (revista literaturii). **Eвгений Вырлан** Защита миокарда в детской кардиохирургии. **Eugen Vârlan.** Myocardial protection for neonates and infants. 56
- Oxana Malâga, Natalia Rotaru, Ivan Zatușevski, Oleg Repin.** Algoritmi diagnosticului ecocardiografic a unor malformații cardiace congenitale (MCC). **Оксана Малыга, Иван Затушевский, Олег Репин.** Алгоритмы эхокардиографической диагностики некоторых врожденных пороков сердца (впс) **Oxana Malâga, Natalia Rotaru, Ivan Zatușevski, Oleg Repin.** Algorithms for ecocg diagnosis of some congenital heart diseases. 60
- Vitalie Moscalu.** Posibilitățile reconstructive de corecție în valvulopatiile aortice dobândite. **Виталие Москалу.** Реконструктивные возможности в коррекции аортальных пороков сердца **Vitalie Moscalu.** The possibilities in reconstructive correction of aortic valvulopathies. 65
- Iurie Guzman, Vitalie Moscalu, Eugen Vârlan, Gheorghe Manolache, Vladislav Morozan, Svetlana Cociaș, Mihai Dogot, Maria Iacovenco.** Cardioplegia caldă sangvină suplimentată cu Mg<sup>++</sup>. **Юрий Гузган, Виталие Москалу, Евгений Вырлан, Георге Манолаке, Владислав Морозан, Светлана Кочьян, Михай Догот, Мария Яковенко.** Теплая кровяная кардиopleгия обогащенная ионами магния **Iurie Guzman, Vitalie Moscalu, Eugen Vârlan, Gheorghe Manolache, Vladislav Morozan, Svetlana Cociaș, Mihai Dogot, Maria Iacovenco.** „Warm” blood cardioplegy supplemented with Mg<sup>++</sup>. 68
- Ion Prisacaru, Aureliu Barnaciuc, Andrei Ureche, Gheorghe Manolache, V. Moscalu, Grigore Țurcanu, Sergiu Barnaciuc, Vladislav Morozan, A. Nigolean.** Tratamentul dehiscentei sternale (procedeele Robicsek) după operații pe cord. **Ион Присакару, Аурелиу Батрынак, Андрей Уреке, Георге Манолаке, Виталие Москалу, Григоре Цуркану, Сергей Барначук, Владислав Морозан, Ниголян А.** Лечение дигисценция грудины после операций на сердце процедура Robicsek **Ion Prisacaru, Aureliu Barnaciuc, Andrei Ureche, Gheorghe Manolache, V. Moscalu, Grigore Țurcanu, Sergiu Barnaciuc, Vladislav Morozan, A. Nigolean.** Treatment of sternum dehiscence after heart surgery procedure Robicsek. 72
- Oleg Repin, Liviu Maniuc, Vasile Corcea, Ina Paliu, Oxana Malâga, Eugen Vârlan, Irina Sorocean, Pamfil Strâmbopol, Eduard Chetanaru, Anatol Ciubotaru.** Închiderea amânată a sternului după corecția radicală a unei malformații cardiace rare. **Вырлан Олег Репин, Ливиу Манюк, Василе Корча, Инна Палий, Оксана Малыга, Евгений, Ирина Сорочан, Памфил Стрымбопол, Эдуард Кетанару, Анатоли Чуботару.** Отсроченное закрытие грудины после радикальной коррекции редкого сердечного порока развития **Oleg Repin, Liviu Maniuc, Vasile Corcea, Ina Paliu, Oxana Malâga, Eugen Vârlan, Irina Sorocean, Pamfil Strâmbopol, Eduard Chetanaru, Anatol Ciubotaru.** Delayed sternal closure after complete repair of rare cardiac malformation. 76
- CHIRURGIE** **ХИРУРГИЯ** **SURGERY**
- Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Anatol Cazac.** Tratamentul chirurgical al pancreatitei cronice și complicațiilor ei: experiență de peste 20 de ani. **Владимир Хотиняну, Адриан Хотиняну, Анатоли Казак.** Хирургическое лечение хронического панкреатита и его осложнений – 20 летний опыт **Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Anatol Cazac.** Surgical treatment of chronic pancreatitis and its complications: experience 20 years. 80
- Sergiu Ungureanu, Natalia Șipitco, Nicolae Gladun, Alecu Garaba, Dorel Gabuja, Nicolai Postu.** Boala de reflux gastroesofagian: managementul contemporan. **Сергей Унгуряну, Наталья Шипитко, Николае Гладун, Алеку Гараба, Дорел Габужа** Современный подход в лечении Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни **Sergiu Ungureanu, Natalia Șipitco, Nicolae Gladun, Alecu Garaba, Dorel Gabuja, Nicolai Postu.** Modern management of gastroesophageal reflux disease. 84
- Cornel Lepadatu, Sergiu Cuceinic, Sergiu Ungureanu, Vasile Procopciuc, Nicolae Gladun, Victor Stebleanco.** Flegomonul retroperitoneal recidivant cauzat de osteomiелита tuberculoasă a ilionului (caz clinic). **Корнел Лепэдату, Сергей Кучейник, Сергей Унгуряну, Василе Прокопчук, Николае Гладун, Виктор Стеблянко.** Рецидивирующая забрюшинная флегмона вызванная туберкулёзным остеомиелитом подвздошной кости – клинический случай. **Cornel Lepadatu, Sergiu Cuceinic, Sergiu Ungureanu, Vasile Procopciuc, Nicolae Gladun, Victor Stebleanco.** Retroperitoneal recurrent phlegmon caused by tuberculous osteomyelitis of ilium – case report. 87
- Natalia Șipitco, Sergiu Ungureanu, Alecu Garaba, Sergiu Cuceinic, Elena Cepoia.** Cura herniilor hiatale mixte subtotale cu plasa sintetică. **Наталья Шипитко, Сергей Унгуряну, Алеку Гараба, Сергей Кучейник, Елена Чепойда.** Лечение смешанных субтотальных хиатальных грыж с помощью синтетической сетки **Natalia Șipitco, Sergiu Ungureanu, Alecu Garaba, Sergiu Cuceinic, Elena Cepoia.** Surgical treatment of mixed hiatal hernias with synthetic mesh. 89
- Serghei Grati, A. Vascan, S. Cuceinic.** Factorii de risc în infecția plăgii postoperatorii în urma tratamentului chirurgical al defectelor peretelui abdominal. **Сергей Грати, А. Васкан, Сергей Кучейник.** Риск развития септических осложнений после хирургического лечения грыж брюшной стенки. **Serghei Grati, A. Vascan, S. Cuceinic.** Risk factors of wound infection in surgical treatment of pathology of abdominal wall. 92

**Ion Balica.** Destrucțiile pulmonare acute în practica pulmonologică.

**R. Cemârtan, D. Tabac, A. Castraveț, A. Țurcan, V. Ghițu, V. Iachim, V. Buga, E. Bernaz, O. Conțu, E. Maloman, N. Gladun.** Aspecte de tratament chirurgical al anevrismului de aortă abdominală.

**Igor Maxim.** Timectomia videotoracoscopică în stadiile timpurii ale miasteniei gravis nontumorale.

#### DIALIZA ȘI TRANSPLANT RENAL

**Dorian Visterniceanu, Adrian Tănase, Petru Cepoia, Natalia Cornea, Sergiu Gaibu, Larisa Evdochimov.** Evaluarea insuficienței renale acute în ultimii 31 de ani.

**Sergiu Gaibu, Adrian Tănase, Natalia Cornea, Dorian Visterniceanu, Petru Cepoia, Larisa Evdochimova, Lilia Postolachi, Igor Codreanu, Liliana Calestru.** Evoluția tratamentului insuficienței renale cronice terminale în centrul de dializă al IMSP SCR.

**Adrian Tănase, Petru Cepoia.** Efectul administrării  $\alpha$ -eritropoietinei la pacienții dializați.

#### UROLOGIE

**Boris Băluțel.** Disfuncția erectilă – marker al maladiilor cardiovasculare (revista literaturii).

**Ghenadie Scutelnic.** Modificările histopatologice în funcție de etiologia stricturilor uretrale dobândite.

**Dorin Tănase.** Modificările constante biologice după tratamentul deschis al chistului renal simplu.

**Dorin Tănase.** Modificările tensiunii arteriale în urma tratamentului deschis al chistului renal simplu.

**Dorin Tănase.** Riscul recidivelor în tratamentul deschis al chistului renal simplu.

**Vasile Botnari.** Rolul litotritiei extracorporeale cu unde de șoc (ESWL) în tratamentul calculilor renali.

#### ORL

**E. Sencu, S. Vetrician, P. Gurău, R. Eșanu.** Chistul branhiar cervical lateral – un diagnostic diferențial omis pentru limfoadenita cervicală (caz clinic).

**Petru Gurău, Eusebiu Sencu.** Tratamentul papilomatozei laringiene la maturi prin chirurgie fibroendoscopică.

**Ион Балика.** Острые инфекционные деструкции легких в пульмонологической практике

**Р. Чемьртан, Д. Табак, А. Кастровец, А. Цуркан, В. Гицу, В. Яким, В. Буга, Е. Берназ, О. Концу, Е. Маломан, Н. Гладун.** Аспекты хирургического лечения аневризмы брюшной аорты.

**Игор Максим.** Видеоторакоскопическая тимэктомия на ранних стадиях неопухолевой миастении.

#### ДИАЛИЗ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

**Дориан Вистерничану, Адриан Тэнасе, Петру Чепойда, Наталья Корня, Сергей Гайбу, Лариса Евдокимов.** Анализ случаев Острой Почечной Недостаточности за последний 31 год наблюдения.

**Сергей Гайбу, Адриан Тэнасе, Наталья Корня, Дориан Вистерничану, Петру Чепойда, Лариса Евдокимов, Лилия Посто-лаке, Игорь Кооряну, Лилиана Калестру.** Эволюция лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности в центре диализа и трансплантации почки.

**Адриан Тэнасе, Петру Чепойда.** Эффективность назначения  $\alpha$ -эритропоэтина у диализных пациентов.

#### УРОЛОГИЯ

**Борис Балуцел.** Эректильная дисфункция – признак сердечно-сосудистых заболеваний

**Генадие Скутелник.** Гистологические изменения в зависимости от этиологии приобретённых стриктур уретры.

**Дорин Тэнасе** Изменения лабораторных анализов после открытой кистэктомии простой кисты почки.

**Дорин Тэнасе.** Изменения артериального давления после открытой кистэктомии простой кисты почки.

**Дорин Тэнасе.** Риск рецидивов при открытой кистэктомии простой кисты почки.

**Василе Ботнар.** Метод дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) в лечении почечных камней.

#### ЛОР

**Сенку Е., Ветричан С., Гурэу П., Ешану Р.** Боковая жаберная кисташей – неуточненная дифференциальная диагностика шейного лимфоаденита - клинический случай.

**Петру Гурэу, Еусебиу Сенку.** Лечение папилломатоза гортани у взрослых с помощью хирургической фиброэндоскопии.

**Ion Balica.** Acute pulmonary destructions in pulmonological practice. 95

**R. Cemârtan, D. Tabac, A. Castraveț, A. Țurcan, V. Ghițu, V. Iachim, V. Buga, E. Bernaz, O. Conțu, E. Maloman, N. Gladun.** Aspects of surgical treatment of abdominal aorta aneurysm. 98

**Igor Maxim.** Video-assisted thoracic surgery thymectomy in early stages of nonthymomatous myasthenia gravis. 101

#### THE DIALYSIS AND RENAL TRANSPLANT

**Dorian Visterniceanu, Adrian Tănase, Petru Cepoia, Natalia Cornea, Sergiu Gaibu, Larisa Evdochimov.** Acute renal failure - 31 years evaluation. 105

**Sergiu Gaibu, Adrian Tănase, Natalia Cornea, Dorian Visterniceanu, Petru Cepoia, Larisa Evdochimova, Lilia Postolachi, Igor Codreanu, Liliana Calestru.** Development of the end stage renal disease treatment in the Center of Dialysis and Kidney Transplantation. 107

**Adrian Tănase, Petru Cepoia.** The effect of  $\alpha$ -erythropoietin administration in dialysed patients. 110

#### UROLOGY

**Boris Băluțel.** Erectile Dysfunction – Marker of Cardiovascular Diseases. 114

**Ghenadie Scutelnic.** Histological modifications depending on the acquired urethral strictures' etiology. 117

**Dorin Tănase.** Biological constants modifications after the open treatment of the simple kidney cyst. 120

**Dorin Tănase.** Arterial tension's modifications after the open surgery of the simple kidney cyst. 123

**Dorin Tănase.** The risk of recidives after open surgery of the simple kidney cyst. 127

**Vasile Botnari.** Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) role in the treatment of kidney stones. 130

#### OTORHINOLARYNGOLOGY

**E. Sencu, S. Vetrician, P. Gurău, R. Eșanu.** Lateral cervical gills cyst- a differential diagnosis omitted for limfoadenita cervical - clinical case. 135

**Petru Gurău, Eusebiu Sencu.** Treatment of laryngeal papillomatosis in adults by surgical fiberendoscopy. 138

- Petru Gurău, Eusebiu Sencu.** Utilizarea chirurgiei fibroendoscopice în tratamentul leziunilor cronice hiperplastice ale laringelui. **Petru Gurău, Eusebiu Sencu.** Using of fibroendoscopic surgery in treatment of chronic hyperplastic lesions of the larynx. 140
- Andrei Antohi, Sergiu Vetrician, Evghenia Țivirencu.** Metode de miringoplastie: istoric și actualități. **Андрей Антохи, Сергей Ветричан, Цивиренко Евгения.** Методы мiringопластики: исторические и современные данные. **Andrei Antohi, Sergiu Vetrician, Evghenia Țivirencu.** Methods of myringoplasty: history and actualities. 143
- A. Gagauz, M. Tanurcova.** Prima experiență de utilizare a plasmacoagulatorului în amigdalectomie. **Гагауз А., Тануркова М.** Первый опыт использования плазменного коагулятора для тонзиллэктомии **A. Gagauz, M. Tanurcova** The first experience using a plasma coagulation for tonsillectomy. 145
- Ion Ababii, Boris Topor, Lilian Șaptefrați, Victor Osman, Vasile Cabac, Boris Chirtoacă.** Examenul histologic al corzilor vocale cicatrizate în intervenții chirurgicale cu instrumente "RECI" sau cu laser CO<sub>2</sub> (studiu experimental pe câini). **Ион Абабий, Борис Топор, Лилиан Шантефрацъ, Виктор Осман, Василе Кабак, Борис Куртоакэ.** Гистологическое исследование зарубцевавшихся голосовых связок после хирургических вмешательств с инструментами „холод” или CO<sub>2</sub>-лазера (Экспериментальные исследования на собаках) **Ion Ababii, Boris Topor, Lilian Șaptefrați, Victor Osman, Vasile Cabac, Boris Chirtoacă.** Histological examination of vocal cords after surgical interventions with „COLD” instruments or laser CO<sub>2</sub> (canine model). 147

## OFTALMOLOGIE

- Ion Jeru.** Particularități ale microchirurgiei cataractei senile hipertermate. **Ион Жеру.** Особенности микрохирургии перезрелой возрастной катаракты. **Ион Жеру.** Some peculiarities of microsurgery in senile hypermature cataract. 151
- Ala Paduca, Angela Garaba.** Strabismul adultului: beneficiile tratamentului chirurgical. **Ала Падуча, Анжела Гараба.** Косоглазие взрослых - преимущества хирургического лечения. **Ala Paduca, Angela Garaba.** Adult strabismus - the benefits of surgical treatment. 154

## REANIMARE ȘI ANESTEZIOLOGIE

- Victor Cojocaru, Doriana Cojocaru, Natalia Cernei.** Terapia imunomodulatoare în sepsis. **Виктор Кожокару, Дориана Кожокару, Наталья Черней.** Иммуномодуляторы в терапии сепсиса. **Victor Cojocaru, Doriana Cojocaru, Natalia Cernei.** Immunomodulators in sepsis therapy. 158
- Olga Cușnir.** Forme clinice de tromboembolie a arterei pulmonare/tromboză pulmonară la bolnavii chirurgicali. **Олга Кушнир.** Клинические формы тромбэмболии легочной артерии/тромбоз лёгких у хирургических больных. **Olga Cușnir.** The clinical forms of thromboembolic pulmonary artery/pulmonary thrombosis in surgical patients. 161
- Ion Taburceanu, Igor Crucichevici, Victor Cojocaru, Petru Gherghelegiu.** Anestezia generală în chirurgia arterei carotide. **Виктор Кожокару, Петру Гергележу, Ион Табурчану, Игорь Кручкевич.** Общее обезболивание при операциях на сонных артериях. **Ion Taburceanu, Igor Crucichevici, Victor Cojocaru, Petru Gherghelegiu.** General anesthesia in the surgery of the carotid artery. 164
- Victor Cojocaru, Olga Cușnir, Natalia Stoica, Elena Moraru, Tatiana Țurcalenco.** Dereglările metabolismului gazos și celui acidobazic la pacienții cu tromboembolia arterei pulmonare/tromboză pulmonară. **Виктор Кожокару, Олга Кушнир, Наталья Стойка, Елена Морару, Татьяна Цуркаленко.** Нарушения газового состава и кислотно-щелочного баланса у больных с тромбэмболией легочной артерии/тромбоз лёгких. **Victor Cojocaru, Olga Cușnir, Natalia Stoica, Elena Moraru, Tatiana Țurcalenco.** The disorders of gaseous and acid-basic metabolism at patients with thromboembolic pulmonary artery/pulmonary thrombosis. 167
- Natalia Stoica.** Perturbarea mecanismului vasoplachetar la pacienții cu insuficiență renală agravată. **Наталья Стойка.** Нарушение сосудисто-тромбоцитарного механизма у пациентов с осложненной почечной недостаточностью. **Natalia Stoica.** Disturbance of the vaso-platelet mechanism, in the patients with aggravated renal failure. 170
- Victor Cojocaru, Mihail Borș, Ion Ciobanu, Sergiu Salaur, Gheorghe Trinca, Petru Sturza, Octavian Usurelu.** Studii clinice a utilizării preparatului injectabil BioR în tratamentul bolnavilor cu sepsis grav. **Виктор Кожокару, Михаил Борш, Ион Чобану, Сергей Салаур, Георге Тринка, Петру Стурза, Октавиан Ушурелу.** Клинические исследования использования препарата BioR в лечении пациентов с тяжелым сепсисом. **Victor Cojocaru, Mihail Borș, Ion Ciobanu, Sergiu Salaur, Gheorghe Trinca, Petru Sturza, Octavian Usurelu.** Clinical studies of injection drug BioR in the treatment of patients with sever sepsis. 172

## ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

- Ион Жеру.** Особенности микрохирургии перезрелой возрастной катаракты. **Ала Падуча, Анжела Гараба.** Косоглазие взрослых - преимущества хирургического лечения. **Ион Жеру.** Some peculiarities of microsurgery in senile hypermature cataract. 151
- Ала Падуча, Анжела Гараба.** Косоглазие взрослых - преимущества хирургического лечения. **Ала Падуча, Анжела Гараба.** Adult strabismus - the benefits of surgical treatment. 154

## РЕАНИМАЦИЯ И АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

- Виктор Кожокару, Дориана Кожокару, Наталья Черней.** Иммуномодуляторы в терапии сепсиса. **Олга Кушнир.** Клинические формы тромбэмболии легочной артерии/тромбоз лёгких у хирургических больных. **Виктор Кожокару, Петру Гергележу, Ион Табурчану, Игорь Кручкевич.** Общее обезболивание при операциях на сонных артериях. **Виктор Кожокару, Олга Кушнир, Наталья Стойка, Елена Морару, Татьяна Цуркаленко.** Нарушения газового состава и кислотно-щелочного баланса у больных с тромбэмболией легочной артерии/тромбоз лёгких. **Наталья Стойка.** Нарушение сосудисто-тромбоцитарного механизма у пациентов с осложненной почечной недостаточностью. **Виктор Кожокару, Михаил Борш, Ион Чобану, Сергей Салаур, Георге Тринка, Петру Стурза, Октавиан Ушурелу.** Клинические исследования использования препарата BioR в лечении пациентов с тяжелым сепсисом. **Виктор Кожокару, Михаил Борш, Ион Чобану, Сергей Салаур, Георге Тринка, Петру Стурза, Октавиан Ушурелу.** Clinical studies of injection drug BioR in the treatment of patients with sever sepsis. 172

## OPHTHALMOLOGY

- Ион Жеру.** Особенности микрохирургии перезрелой возрастной катаракты. **Ала Падуча, Анжела Гараба.** Adult strabismus - the benefits of surgical treatment. **Ион Жеру.** Some peculiarities of microsurgery in senile hypermature cataract. 151
- Ала Падуча, Анжела Гараба.** Adult strabismus - the benefits of surgical treatment. **Ала Падуча, Анжела Гараба.** Adult strabismus - the benefits of surgical treatment. 154

## REANIMATION AND ANESTEZIOLOGY

- Victor Cojocaru, Doriana Cojocaru, Natalia Cernei.** Immunomodulators in sepsis therapy. 158
- Olga Cușnir.** The clinical forms of thromboembolic pulmonary artery/pulmonary thrombosis in surgical patients. 161
- Ion Taburceanu, Igor Crucichevici, Victor Cojocaru, Petru Gherghelegiu.** General anesthesia in the surgery of the carotid artery. 164
- Victor Cojocaru, Olga Cușnir, Natalia Stoica, Elena Moraru, Tatiana Țurcalenco.** The disorders of gaseous and acid-basic metabolism at patients with thromboembolic pulmonary artery/pulmonary thrombosis. 167
- Natalia Stoica.** Disturbance of the vaso-platelet mechanism, in the patients with aggravated renal failure. 170
- Victor Cojocaru, Mihail Borș, Ion Ciobanu, Sergiu Salaur, Gheorghe Trinca, Petru Sturza, Octavian Usurelu.** Clinical studies of injection drug BioR in the treatment of patients with sever sepsis. 172

- Mihail Borș, Victor Cojocaru, Virgil Guțan.** Particularitățile anesteziei la pacientul cu insuficiență renală. **175**
- Sergiu Rusu, Petru Gherghelegiu, Mihail Borș.** Anestezia regională în oftalmochirurgie (revista literaturii). **179**
- Renata Zgârcu.** Managementul și monitoringul anesteziei în colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP). **182**
- Virgil Guțan, Victor Cojocaru, Mihail Borș.** Sedarea monitorizată în operațiile ORL. Actualități. (revista literaturii). **185**
- Mihail Borș, Victor Cojocaru, Virgil Guțan.** The particularities of anesthesia to patients with renal failure. **175**
- Sergiu Rusu, Petru Gherghelegiu, Mihail Borș.** Locally anesthesia in ophthalmic surgery (review). **179**
- Renata Zgârcu.** Anesthetic management and monitoring in endoscopic cholangiopancreatography (ERCP). **182**
- Virgil Guțan, Victor Cojocaru, Mihail Borș.** Monitored anesthesia care in ENT. (Review.). **185**
- TERAPIE. STUDII ȘI SINTEZĂ REUMATOLOGIE**
- TERAPIЯ. ИССЛЕДОВАНИЯ И СИНТЕЗ РЕВМАТОЛОГИЯ**
- THERAPY. STUDIES AND SYNTHESIS RHEUMATOLOGY**
- Nadejda Ganea, Liliana Groppa, Constantin Babiuc, Sergiu Popa, Ala Pascari-Negrescu, Inga Bodrug, Lia Chișlari, Oxana Bujor.** Osteoporoza secundară: viziuni contemporane asupra bolii. **189**
- Liliana Groppa, Lia Chișlari, Zinaida Anestiadi, Nadejda Ganea, Lealea Chiaburu.** Expresia modificărilor de laborator ale afecțiunilor osteoarticulare la pacienții cu diabet zaharat tip 2. **192**
- Svetlana Agachi, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Oxana Bujor.** Afectarea cardiacă la pacienții cu sclerodermie sistemică. **195**
- Liliana Groppa, Liudmila Gonța, Eugeniu Russu, Nicolae Ciobanu.** Rezultatele studiului afectării cordului în artrita reactivă. **198**
- Eugeniu Russu, Constantin Babiuc, Liudmila Gonța.** Antigenii HLA și impactul lor asupra evoluției artritei psoriazice. **200**
- Oxana Sârbu.** Eficacitatea tratamentului de fond în spondiloartrita anchilozantă la femei. **203**
- Inga Bodrug, Serghei Popa, Constantin Babiuc, Nadejda Ganea.** Evaluări clinice și imagistice la etape timpurii ale spondiloartritelor seronegative. **206**
- Aliona Lesnic.** Viziuni noi asupra osteoartritei mâinii: etiopatogenie, tablou clinic, diagnostic și tratament. **209**
- Osama Hellis.** Tratamentul de fond triplu al artritei reumatoide: noi opțiuni de amplificare a eficacității și tolerabilității. **213**
- Надежда Ганя, Лилиана Гроппа, Константин Бабюк, Сергей Попа, Ала Паскарь-Негреску, Инга Бодруг, Лия Кишларь, Оксана Бужор.** Вторичный остеопороз – современный взгляд на заболевание. **189**
- Лилиана Гроппа, Лия Кишларь, Зинаида Анестиаде, Надежда Ганя, Ляля Кябуру.** Выраженность лабораторных изменений при костно-суставной патологии среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **192**
- Светлана Агаки, Лилиана Гроппа, Лариса Ротару, Оксана Бужор.** Поражение сердца у больных системной склеродермией. **195**
- Лилиана Гроппа, Людмила Гонца, Еужениу Руссу, Николае Чобану.** Результаты исследования поражения сердца при реактивном артрите. **198**
- Еужениу Руссу, Константин Бабюк, Людмила Гонца.** Антигены hla и их роль в эволюции псориазического артрита. **200**
- Оксана Сырбу.** Эффективность базисных препаратов в лечении анкилозирующего спондилоартрита у женщин. **203**
- Инга Бодруг, Сергей Попа, Константин Бабюк, Надежда Ганя.** Клинические и параклинические оценки на ранних этапах серонегативных спондилоартритах. **206**
- Алена Лесник.** Новый взгляд на остеоартроз кистей: этиопатогенез, клиника, диагностика и лечение. **209**
- Осама Хеллис.** Тройная базисная терапия ревматоидного артрита: новые возможности усиления эффекта и переносимости. **213**

**Natalia Becheanu.** Expresia sindromului inflamator la pacienții cu artrită reactivă în funcție de forma clinică a bolii.

**Liliana Groppa, Svetlana Agachi, Oxana Bujor, Lilia Taran, Rodica Usafii, Nadejda Ganea.** Medicamentele și sarcina în reumatologie.

## GASTROENTEROLOGIE

**Svetlana Ţurcan, Vlada-Tatiana Dumbrava, Raisa Tănase, Silvia Bârca, Ina Romanciuc.** Când terapia de menținere nu este necesară pacienților cu colită ulcerosă?

**Svetlana Ţurcan.** Viziuni moderne asupra patogeniei și factorilor de risc în bolile inflamatorii intestinale.

**Iulianna Lupaşco.** Hepatita cronică virală C și starea funcțională a glandei tiroide.

**Lucia Cobâlţean.** Antitrombina III și proteina C la pacienții cu ciroză hepatică.

**Iulianna Lupaşco.** Bolile cronice difuze ale ficatului și hormonii sexuali.

**Iulianna Lupaşco.** Forma HBsAg negativă a maladiei ficatului, condiționate de virusul hepatic B sau infecția cu VHB ocultă.

## NEFROLOGIE

**Natalia Cornea.** Evaluarea I16 la pacienții centrului de dializă și transplant renal IMSP SCR.

**Natalia Cornea.** Unele modificări ale hemogramei la pacienții uremici cu diferite regimuri de tratament.

## ENDOCRINOLOGIE

**Zinaida Alexa, Zinaida Anestiadi, Vasile Anestiadi, Dumitru Harea.** Importanța autoanticorpilor ICA și GAD pentru caracterizarea fenotipului formei LADA.

**Zinaida Anestiadi, Zinaida Alexa, Dumitru Harea, Natalia Gaibu, Ana Vârtosu, Veronica Gonța.** Particularități clinice și paraclinice ale diabetului zaharat autoimun la maturi.

**Petru Cepoia, Zinaida Alexa, Svetlana Sidorenco.** Interrelațiile dintre sistemul renină-angiotensină-aldosteron și factorii de reglare a metabolismului calciu-fosforic.

**Наталья Бежану.** Выраженность воспалительного синдрома среди пациентов с реактивным артритом в зависимости от клинических форм болезни.

**Лилиана Гроппа, Светлана Агаки, Оксана Бужор, Лилия Таран, Родика Усатый, Надежда Ганя.** Лекарства и беременность в ревматологии.

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Светлана Цуркан, Влада-Татьяна Думбрава, Раиса Танасе, Сильвия Бърка, Инна Романчук.** Когда поддерживающая терапия не является обязательной для пациентов с язвенным колитом?

**Светлана Цуркан.** Современный взгляд на патогенез и факторы риска воспалительных заболеваний кишечника.

**Юлианна Лупашко.** Хронический гепатит C и функциональное состояние щитовидной железы.

**Лучия Кобылтян.** Антитромбин III и протеин C у пациентов с циррозом печени.

**Юлианна Лупашко.** Хронические диффузные заболевания печени и половые гормоны.

**Юлианна Лупашко.** HBsAg-негативная форма заболеваний печени, обусловленная вирусом гепатита B или occultная HBV инфекция.

## НЕФРОЛОГИЯ

**Наталья Корня.** Оценка И16 у больных Центра Диализа и Пересадки Почки.

**Наталья Корня.** Некоторые изменения в анализе крови у уремиических пациентов при различных режимах лечения.

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Зинаида Алекса, Зинаида Анестиади, Василе Анестиаде, Думитру Харя.** Важность антител ICA и GAD для описания фенотипа LADA.

**Зинаида Анестиади, Зинаида Алекса, Думитру Харя, Наталья Гайбу, Анна Въртосу, Вероника Гонца.** Клинические и параклинические особенности аутоиммунного сахарного диабета у взрослых пациентов.

**Петру Чепойда, Зинаида Алекса, Светлана Сидоренко.** Взаимоотношения между системой ренин-ангиотензин-альдостерон и факторами регуляции кальций-фосфорного метаболизма.

**Natalia Becheanu.** Expression of inflammation syndrome among patients with reactive arthritis depending of clinical forms of the disease. 216

**Liliana Groppa, Svetlana Agachi, Oxana Bujor, Lilia Taran, Rodica Usafii, Nadejda Ganea.** Medication and pregnancy in rheumatology. 219

## GASTROENTEROLOGY

**Svetlana Ţurcan, Vlada-Tatiana Dumbrava, Raisa Tănase, Silvia Bârca, Ina Romanciuc.** When maintenance therapy is not necessary for patients with ulcerative colitis? 225

**Svetlana Ţurcan.** The modern view on the pathogenesis and risk factors of inflammatory bowel disease. 229

**Iulianna Lupaşco.** Chronic hepatitis C and functional state of the thyroid gland. 234

**Lucia Cobâlţean.** Antithrombin iii and protein C in patients with liver cirrhosis. 237

**Iulianna Lupaşco.** Chronic diffuse liver diseases and sex hormones. 240

**Iulianna Lupaşco.** HBsAg-negative forms of liver disease, caused by hepatic B virus, or occult HBV infection. 244

## NEPHROLOGY

**Natalia Cornea.** Evaluation of I16 in Dialysis and Renal Transplantation Center patients. 247

**Natalia Cornea.** Some blood count changes in uraemic patients with different treatment schemes. 249

## ENDOCRINOLOGY

**Zinaida Alexa, Zinaida Anestiadi, Vasile Anestiadi, Dumitru Harea.** The importance of ICA and GAD antibodies for LADA phenotype characterization. 254

**Zinaida Anestiadi, Zinaida Alexa, Dumitru Harea, Natalia Gaibu, Ana Vârtosu, Veronica Gonța.** Clinical and paraclinical characteristics of the autoimmune diabetes mellitus in adult patients. 257

**Petru Cepoia, Zinaida Alexa, Svetlana Sidorenco.** Interrelations between renin-angiotensin-aldosterone and calcium-phosphorus metabolism regulation systems. 261



*Veronica Gonța, Zinaida Alexa, Natalia Gaibu*, Gușa difuză toxică la persoanele vârstnice (caz clinic).

*Вероника Гонца, Зинаида Алекса, Наталья Гайбу*. Диффузный токсический зоб у пожилых пациентов: клинический случай.

*Veronica Gonța, Zinaida Alexa, Natalia Gaibu*. Diffuse toxic goiter in elderly (clinical case presentation). 263

#### ALERGOLOGIE

#### АЛЛЕРГОЛОГИЯ

#### ALLERGOLOGY

*Marina Casapciuc, Vera Onu, Iraida Serebreanschi*. Rezultatele tratamentului dermitei de contact a scalpului cu preparatul "Novophane Shampoo".

*Марина Касапчук, Вера Ону, Ираида Серебрянски*. Результаты лечения контактных дерматитов кожи головы препаратом Novophan Shampoo.

*Marina Casapciuc, Vera Onu, Iraida Serebreanschi*. Treatment outcomes contact dermatitis with the preparation of the scalp Shampoo Novophane. 267

*Vera Onu, Marina Casapciuc, Iraida Serebreanschi*. Managementul tratamentului rinitei alergice cu noul preparat antihistaminic "xyzal".

*Вера Ону, Марина Касапчук, Ираида Серебрянски*. Использование нового антигистаминного препарата XYZAL в лечении аллергических ринитов.

*Vera Onu, Marina Casapciuc, Iraida Serebreanschi*. Management treatment of allergic rhinitis with the new antihistamine drug xyzal. 270

#### PULMONOLOGIE

#### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

#### PULMONOLOGY

*Victor Botnaru, Cristina Toma, Doina Rusu, Sergiu Popa, Valentina Melnic, Victoria Brocovschii*. Aspecte etiologice și de rezistență microbială în pneumoniile nosocomiale.

*Виктор Ботнару, Кристина Тома, Сергей Попа, Валентина Меленчук, Виктория Брочовский*. Этиологический спектр и антибактериальная резистентность возбудителей нозокомиальной пневмонии.

*Victor Botnaru, Cristina Toma, Doina Rusu, Sergiu Popa, Valentina Melnic, Victoria Brocovschii*. Etiological features and microbial resistance in nosocomial pneumonia. 273

*Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Ion Haidarlı, Iurie Semionică, Liuba Semicev, Aliona David*. Proteinoza alveolară pulmonară (caz clinic).

*Виктор Ботнару, Оксана Мунтяну, Ион Хайдарлы, Юрие Семионикэ, Люба Семичев, Алена Давид*. Альвеолярный протеиноз лёгких - клинический случай.

*Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Ion Haidarlı, Iurie Semionică, Liuba Semicev, Aliona David*. Pulmonary alveolar proteinosis - clinical case. 275

*Victor Botnaru, Diana Calaraș, Oxana Munteanu, Zinaida Luchian*. Sindromul Löfgren – o formă acută a sarcoidozei.

*Виктор Ботнару, Диана Калараш, Оксана Мунтяну, Зинаида Личиан*. Синдром Лефгрена, острый вариант саркоидоза.

*Victor Botnaru, Diana Calaraș, Oxana Munteanu, Zinaida Luchian*. Löfgren's syndrom, – an acute variant of sarcoidosis. 281

#### CARDIOLOGIE

#### КАРДИОЛОГИЯ

#### CARDIOLOGY

*Angela Peltec, Victoria Ivanov, Alexandr Pereteatco, Vlada Dumbrava, Mihail Popovici*. Cum sunt influențate de consumul de alcool riscurile cardiovasculare în sindromul metabolic?

*Анжела Пелтек, Виктория Иванов, Александр Перетятко, Влада Думбрава, Михаил Попович*. Как употребление алкоголя влияет на сердечно - сосудистые риски при метаболическом синдроме.

*Angela Peltec, Victoria Ivanov, Alexandr Pereteatco, Vlada Dumbrava, Mihail Popovici*. How alcohol consumption influenced cardiovascular risk profile in metabolic syndrome? 285

*Liuba Popescu*. Implicații farmacoterapeutice asupra peptidelor natriuretice cerebrale în disfuncția diastolică de geneză hipertensivă.

*Люба Попеску*. Фармакотерапевтическое участие уровня натрийуретического мозгового пептида в диастолической дисфункции гипертонического генеза.

*Liuba Popescu*. Pharmacotherapeutical involvements on brain natriuretic peptide levels in hipertensive diastolic dysfunction. 290

#### DIVERSE

#### РАЗНОЕ

#### OTHERS

*Ioana Așevschi, Nicolae Frunză*. Stresul profesional la medici și modalitățile de manifestare afectivă a acestuia: medicina – o profesie primejdioasă.

*Иоанна Ашевски, Николае Фрунза*. Профессиональный стресс у врачей и формы его эмоционального проявления: медицина – опасная профессия.

*Ioana Așevschi, Nicolae Frunză*. Doctors' occupational stress and the ways of its affective demonstration: medicine – as a dangerous profession. 295

#### INVESTIGAȚII ȘI DIAGNOSTIC. STUDII ȘI SINTEZĂ

#### ОБСЛЕДОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКА. ИССЛЕДОВАНИЯ И СИНТЕЗ

#### INVESTIGATIONS AND DIAGNOSIS. STUDIES AND SYNTHESSES

*Vladimir Hotineanu, Valeriu Pripa, Tudor Timiș*. Valoarea senzitivă a metodelor radioimagistice în diagnosticarea colitei ulceroase nespecifice.

*Владимир Хотиняну, Валериу Припа, Тудор Тимиш*. Чувствительность различных визуализирующих методов в диагностике неспецифического язвенного колита.

*Vladimir Hotineanu, Valeriu Pripa, Tudor Timiș*. Sensitivity of the radiological methods in the diagnosis of nonspecific ulcer colitis. 300

- Simion Marga.** Aspectul anatomo-morfologic al regiunii rectale în cercetarea imagistică prin rezonanță magnetică. **303**
- Simion Marga.** Anatomo-morphological aspects of rectal region in MRI study.
- Simion Marga.** Aportul datelor morfometrice ale zonei mezorectale în pronosticul tratamentului cancerului de rect. Studiu preliminar. **306**
- Simion Marga.** Contribution of the morphometric data in prognostic of the rectal cancer. Preliminary study.
- Elena Cepoïda, Ana Vrabii, Valerii Pripa.** Metodologia examinării radiologice în traumatismul orbital. **309**
- Elena Cepoïda, Ana Vrabii, Valerii Pripa.** Methodology of the X ray examination in patients with orbital trauma.
- Ana Vrabii, Elena Cepoïda, Valerii Pripa.** Algoritmul de evaluare imagistică a formațiunilor mediastinale de volum. **313**
- Ana Vrabii, Elena Cepoïda, Valerii Pripa.** The algorithm of imaging evaluation of the mediastinal masses.
- Rodica Pascal, Petru Cepoïda, Svetlana Sidorencu.** Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții renali. **317**
- Rodica Pascal, Petru Cepoïda, Svetlana Sidorencu.** Cardiovascular risk evaluation in renal patients.
- Irina Cepoïda.** Evaluarea complexă de diagnosticare a hipertensiunii pulmonare arteriale. **320**
- Irina Cepoïda.** Complex diagnostic evaluation of the pulmonary arterial hypertension.
- Irina Cepoïda.** Studiul hipertensiunii pulmonare arteriale la pacienții cu insuficiență respiratorie obstructivă sau restrictivă. **322**
- Irina Cepoïda.** The study of pulmonary arterial hypertension in patients with obstructive and restrictive respiratory insufficiency.
- Ana Vrabii, Stela Munteanu, Vera Lupașco, Elena Cepoïda.** Diagnosticul imagistic al proceselor inflamatoare intraorbitare. **325**
- Ana Vrabii, Stela Munteanu, Vera Lupașco, Elena Cepoïda.** Imaging diagnosis of intraorbital inflammatory processes.
- Irina Cepoïda.** Aportul ecocardiografiei în evaluarea hipertensiunii pulmonare arteriale. **328**
- Irina Cepoïda.** Echocardiography value in diagnosis of the pulmonary arterial hypertension.
- Anatolie Obadă.** Colangiopancreatografia prin Rezonanța Magnetică în monitorizarea pe termen lung a pacienților cu hepato-jejunoanostomoze pe ansa Roux-en-Y **331**
- Anatolie Obadă.** MRCP Cholangiopancreatography in long-term follow-up of patients with Roux-en-Y Hepaticojejunostomy.
- Virgiliu Vovc.** Diagnosticul imagistic al abdomenului acut (revista literaturii). **334**
- Virgiliu Vovc.** Imaging diagnosis of the acute abdomen syndrome (literature review).
- Alic Cotoneț, Roman Bodrug.** Corelații între diverticulul parapapilar și dereglarea pasajului biliar. **337**
- Alic Cotoneț, Roman Bodrug.** Correlations between periampullary duodenal diverticula and biliary passage.
- Liudmila Tofan-Scutaru, Vlada-Tatiana Dumbrava, Valentin Gudumac, Svetlana Ţurcanu, Maria Cojocaru, Raisa Tănase.** A-1-antitripsina la pacienții cu diferite forme ale pancreatitelor cronice în dinamica testului eufilin-glucozic intravenos. **339**
- Liudmila Tofan-Scutaru, Vlada-Tatiana Dumbrava, Valentin Gudumac, Svetlana Ţurcanu, Maria Cojocaru, Raisa Tănase.** Alpha-1-antitrypsin in patients with different forms of chronic pancreatitis in dynamic intravenous test with aninophylline and glucose.
- Alic Cotoneț, Roman Bodrug.** Laparoscopia în diagnosticul diferențial al maladiilor terapeutice abdominale. **343**
- Alic Cotoneț, Roman Bodrug, Rудько Андрей.** Лапароскопия в дифференциальной диагностике абдоминальной патологии у терапевтических больных
- Симион Марга.** Анатомо-морфологическое сопоставление с данными магнитно-резонансной томографии при исследовании ректальной области.
- Симион Марга.** Морфометрические данные мезоректальной области в прогнозе рака прямой кишки. Предварительные результаты.
- Елена Чепойда, Анна Врбий, Валериу Припа.** Методология рентгеновского обследования пациентов с травмой орбиты.
- Анна Врбий, Елена Чепойда, Валериу Припа.** Алгоритм оценки объёмных образований средостения с помощью визуализирующих методов исследования.
- Родика Паскал, Петру Чепойда, Светлана Сидоренко.** Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с патологией почек.
- Ирина Чепойда.** Комплексная диагностическая оценка легочной артериальной гипертензии.
- Ирина Чепойда.** Исследование артериальной легочной гипертензии у пациентов с обструктивной и рестриктивной легочной гипертензией.
- Анна Врбий, Стела Мунтяну, Вера Лупашко, Елена Чепойда.** Рентгенологическая диагностика внутриглазных воспалительных процессов
- Ирина Чепойда.** Роль эхокардиографии в оценке легочной артериальной гипертензии
- Анатolie Обадэ.** МРТ Холангиография в долгосрочном мониторинге пациентов с Гепатико-еюностомией с Y-образным анастомозом по Roux
- Virgiliu Vovc.** Визуализирующие технологии в диагностике синдрома «острого живота» (обзор литературы)
- Алик Котонец, Роман Бодруг.** Парапапиллярный дивертикул 12п.к. и нарушение пассажа желчи через большой дуоденальный сосочек
- Людмила Тофан-Скутару, Влада-Татьяна Думбрава, Валентин Гудумак, Светлана Цуркану, Мария Кожокару, Раиса Тэнасе.** Альфа-1-антитрипсин у больных с различными формами хронического панкреатита в динамике внутривенного глюкозо-эуфиллинового теста

- Angela Peltec.** Bine-cunoscută vs «necunoscută» gammaglutamiltransferază și factori metabolici de risc pentru boli cardiovasculare: oare este implicat doar ficatul? **345**
- Angela Peltec, Roman Bodrug, Irina Balan, Raisa Tănase, Vlada Dumbrava.** Testele noninvazive pentru evaluarea disfuncției sfincterului oddy la pacienții cu sindrom postcelecistectomic. **348**
- Ieremia Zota, Andrei Munteanu, Mihai Parnov.** Sindromul metabolic ca bază etiopatogenetică a aterosclerozei. **350**
- Анжела Пелтек** Общеизвестная или „неизвестная” гаммаглутамил-трансфераза и метабо-лические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: это зависит только от печени? **345**
- Анжела Пелтек, Роман Бодруг, Ирина Балан, Раиса Тэнасе, Влада Думбрава** Неинвазивные методы исследования дисфункции сфинктера Одди у пациентов с постхолецистестомическим синдромом **348**
- Иеремия Зота, Андрей Мунтяну, Михай Парнов** Метаболический синдром как этиопатогенетическая основа атеросклероза **350**

## ANIVERSĂRI

**Teodor Furdui, Stanislav Groppa, Leonid Chișlaru.** Savant, manager și medic practician remarcabil în medicina urgentă și catastrofe (profesorul universitar Gheorghe Ciobanu la 60 de ani).

## ГОДОВЩИНЫ

**Теодор Фурдуй, Станислав Гроппа, Леонид Кишлару.** Ученый, менеджер и замечательный врач в медицине чрезвычайных ситуаций и стихийных бедствий (профессор университета Георге Чобану в 60 лет).

## ANNIVERSARY

**Teodor Furdui, Stanislav Groppa, Leonid Chișlaru.** Scientist, manager and outstanding practitioner physician in emergency and catastrophic medicine (university professor Gheorghe Ciobanu at 60 years old). **355**

## STRATEGIA DE DEZVOLTARE A SECTORULUI SPITALICESC ŞI A SCR DIN RM



În Republica Moldova, reorganizarea sistemului sănătăţii, în special a sectorului spitalicesc, a fost iniţiată încă în anul 1990. Planul Naţional General al Spitalelor (PNGS) urmăreşte să stabilească condiţiile generale pentru dezvoltarea viitoare a sistemului spitalicesc, în care „*calitatea trebuie să învingă obișnuințele*”. Acest lucru presupune detaşarea de tradiţiile general acceptate şi crearea cadrului necesar pentru o structură orientată spre viitor în întreaga ţară.

Analiza situaţiei din sectorul spitalicesc şi a sistemului de servicii de sănătate per ansamblu din Republica Moldova arată că sunt necesare schimbări majore. Această necesitate se referă la toate aspectele, incluzând structurile de organizare, clădirile şi dotările tehnice, precum şi finanţarea.

În prezent sectorul spitalicesc se confruntă cu mai multe probleme: ineficienţa acestui sector spitalicesc şi insatisfacţia populaţiei, exploatarea insuficientă a paturilor existente, lipsa echipamentelor medicale, imposibilitatea implementării tehnologiilor medicale moderne, concentrarea spitalelor în municipiul Chişinău, precum şi suprapunerea, dublarea serviciilor şi profilurilor spitalelor existente.

La momentul actual, peste 50% din spitale sunt amplasate în municipiul Chişinău: 9 spitale municipale, 8 spitale departamentale, 18 republicane şi 12 spitale private. În total – 12389 de paturi sau 56% din numărul total de paturi din Republica Moldova.

Din totalul de 20489 de paturi existente în ţară, în mun. Chişinău sunt 8004 paturi în 18 spitale republicane, în care se acordă asistenţă medicală terţiară, şi 2365 de paturi în 5 spitale municipale.

Planul General al Spitalelor (PGS) a fost elaborat

în perioada aprilie 2008-2009, de către o companie din Germania – „Top Consulting Group” – în colaborare cu un grup de lucru al Ministerului Sănătăţii.

În baza Planului Naţional General al Spitalelor a fost elaborat „Programul de dezvoltare a asistenţei medicale spitaliceşti pentru anii 2010-2012”.

Sectorul restructurat al spitalelor va garanta sporierea accesului populaţiei la servicii spitaliceşti calitative, în mod egal pentru toţi cetăţenii, precum şi o dotare funcţională cu tehnologii medicale şi informaţionale moderne.

Reorganizarea sistemului de spitale cuprinde 2 aspecte fundamentale: o reorganizare pe orizontală, menită să creeze o reţea de spitale aflate la acelaşi nivel de prestări de servicii – spitale de bază (actualele spitale raionale), spitale regionale şi spitale de înaltă performanţă (actualele republicane), precum şi restructurarea pe verticală, în vederea creării unor modele de spital aprobate şi a unor nivele de terapie şi servicii medicale standardizate.

În conformitate cu PNGS, vor fi dezvoltate 3 nivele diferite de servicii spitaliceşti: asistenţa spitalicească de bază, oferită de spitalele locale; asistenţa spitalicească specializată, oferită de spitalele regionale, cu o dotare medicală mai cuprinzătoare; asistenţa spitalicească de înaltă performanţă, cu un spectru medical şi de tratament mai larg, pregătite să trateze şi boli complicate cu o incidenţă mai mică.

În conformitate cu Planul Naţional General al Spitalelor şi actele normative elaborate, Ministerul Sănătăţii urmează să aprobe regionalizarea asistenţei medicale spitaliceşti în baza recomandărilor de bună practică aprobate. Aceasta face posibil ca serviciile medicale spitaliceşti, de care au necesitate un număr mai mare de pacienţi, să fie prestate la nivel înalt în spitalele regionale, ceea ce permite menţinerea pacientului mai aproape de casa sa, iar serviciile înalt specializate, cu o cerere mai mică, să fie concentrate în spitalele terţiare.

În acelaşi timp, marea majoritate a pacienţilor urmează tratament de reabilitare, de lungă durată în spitalele de nivel mai inferior – cele comunitare.

Un rol important în dezvoltarea spitalelor este atribuit implementării parteneriatului public-privat: imagistică, laborator, diagnostic funcţional etc.; externalizării serviciilor. Activităţile urmează să fie orientate spre:

- 1) reprofilarea paturilor spitaliceşti, în vederea asigurării continuităţii prestării serviciilor spitaliceşti – paturi acute, de lungă durată, reabilitare şi medico-sociale (cu finanţare mixtă);
- 2) implementarea serviciilor de scurtă durată – 1, 2 zile;
- 3) perfecţionarea mecanismelor de plată după gradul de complexitate a cazului tratat – DRG.

Un prim pas în reformarea sectorului spitalicesc, conform foii de parcurs în vederea accelerării reformelor, este consolidarea instituțiilor medicale spitalicești de același profil sub o singură conducere și excluderea dublării serviciilor spitalicești în municipiul Chișinău.

Conform recomandărilor Master-Planului, urmează să avem 9 spitale regionale, amplasate în 9 zone de sănătate, care urmează să fie construite și dotate în cadrul parteneriatului public-privat, deja având negocieri în acest sens cu organisme internaționale. Spitalele actuale raionale vor fi reprofile în spitale comunitare, cu menținerea serviciilor necesare pentru asigurarea continuității în prestarea asistenței medicale – spitalizări de lungă durată pentru maladii cronice, recuperare, paturi medico-sociale.

Spitalul Clinic Republican, ca și întreg sistemul spitalicesc, se confruntă cu numeroase probleme, inclusiv: durata medie de tratament este mare, comparativ cu standardele europene, fapt ce indică existența potențialului de sporire a eficienței medicale; echipament medical învechit, ce nu corespunde standardelor europene; există probleme serioase la capitolul standarde igienice moderne.

Spitalul Clinic Republican în prezent dispune de 770 de paturi, în cadrul lui activează 514 medici, 543 de asistente medicale. Comparativ cu spitalele municipale, SCR dispune de mai multe paturi specializate.

Durata medie de tratament constituie 8.4 zile/pat, fiind mai mare comparativ cu aceleași spitale din Uniunea Europeană. Numărul pacienților operați este în creștere – până la 13636 în anul 2009, ori cu 17% față de anul 2005. Numărul de operații/bolnav este de 1.25-1.67 (indică gradul de severitate și calitatea).

De remarcat faptul că selectarea pacienților specifici pentru SCR la internare în 22% din cazuri nu corespunde statutului acreditat, adică nu sunt internați bolnavi cu cazuri complicate, după cum prevede statutul SCR.

Proiectul de modernizare a Spitalului Clinic Republican a fost elaborat în contextul Planului Național General al Spitalelor. Este în faza de finalizare selectarea companiei de construcții, care va începe

ridicarea unui bloc chirurgical cu 16 săli de operații, dotate cu cel mai modern echipament medical, 72 de paturi terapie intensivă, un centru de sterilizări. După finalizarea construcției blocului chirurgical, urmează fazele de modernizare a întregului spital.

De asemenea, este la etapa de finalizare selectarea partenerilor privați în cadrul proiectului de implementare a parteneriatului public-privat în cadrul Spitalului Clinic Republican, cu atragerea investițiilor private pentru serviciile de imagistică, rezonanță magnetică nucleară, tomografie computerizată, dispozitive radiologice.

Conform Planului nominalizat, optimizarea numărului de paturi va spori eficiența și calitatea serviciilor medicale și hoteliere, dezvoltarea metodelor noi de investigații, descreșterea continuă a duratei de tratament, utilizarea intensiva a echipamentului medical, a sălilor de operații (în 1.5-2 schimburi), dezvoltarea serviciilor de 1 zi (24 ore), implementarea telemedicinii.

Directiile de dezvoltare și modernizare a SCR pentru următorii 5-7 ani sunt: îmbunătățirea calității, siguranței pacientului și propagarea cunoștințelor; aplicarea cercetărilor științifice în practică, a tehnologiilor medicale moderne și de performanță, a tehnologiilor informaționale integrate; crearea infrastructurii de o excelență arhitecturală și dotarea tehnologică după conținutul activității.

Astfel, SCR va dispune de 688 de paturi: 6 departamente de terapie intensivă cu 12 paturi fiecare, 18 departamente de îngrijiri generale (20 paturi fiecare), 2 departamente hemodializă (24 paturi fiecare) și 8 paturi pentru 24 de ore observații în departamentul de urgență.

Eficiențizarea numărului de paturi, sporirea nivelului tehnologic, cooperarea cu alte servicii, ca sănătatea publică, sectorul de asistență medicală primară, va avea ca efect sporirea calității serviciilor medicale oferite populației per ansamblu și ameliorarea indicatorilor de sănătate.

Ministrul Sănătății Republicii Moldova,  
doctor în medicină **Andrei Usatfi**



## ISTORICUL SPITALULUI CLINIC REPUBLICAN



Spitalul Clinic Republican a fost fondat în anul 1815, construcția fiind finalizată la 26 decembrie 1817. Inițial prezenta un bloc cu 1,5 etaje pe str. Moscovei, actualmente bul. Ștefan cel Mare și Sfânt, fiind deschise doar 5 saloane cu un total de 36 de paturi – terapeutice, chirurgicale și ginecologice.

Persoana care în anul 1913 a înaintat ideea și a insistat asupra construcției spitalului în or. Chișinău a fost Wolfingher, care ocupa funcția de inspector al Secției medicale a Upravei din Basarabia. Tot el a propus și planul inițial de construcție a spitalului, fiind concomitent și primul conducător al instituției.

În total, pe parcursul a celor 194 de ani de activitate, spitalul a fost dirijat de 29 de medici-șefi, actualul director general fiind al 30-lea la număr. Menționăm doar câteva nume: baronul A.F. Stuart (1890), K.P. Hinculov (1904–1913), A. Budde, asesor de colegiu (1918), Tudor Ion Guțu (1941–1944), Nicolae Testemițanu (1955–1958), Iu.B. Kasperski (1958–1960), Timofei Moșneaga (1960–2003), Mihai Ouș (2003–2010), Andrei Usatâi (2010-02011).

În 1834 au fost amenajate saloane pentru bolnavi de profilurile terapie generală, oftalmologie, dermatovenerologie. În anul 1860, în spital activa doar un medic, fiind asistat de 4 felceri, în total spitalul dispunea de 27 unități de personal.

În anul 1870, instituția se numea Spital Gubernial de Zemstvă, cu capacitatea de 100 de paturi, activau 13 medici, 40 asistente medicale. Din cauza necesității stringente de cadre medicale, în 1872 în baza spitalului este fondată prima școală de felceri și moașe din Basarabia, prima promoție constituind doar 17 persoane – absolvenți ai anului 1875.

Spitalul devine în continuare promotorul creării unor instituții medicale specializate republicane, fondate cu suportul organizatoric și cu utilizarea potențialului uman al instituției. Astfel, în 1885 secția de psihiatrie a spitalului se transferă în satul Costiujeni, unde se instituie Spitalul Republican de Psihiatrie. Secția de boli infecțioase a constituit baza pentru fondarea Spitalului Clinic Republican de Boli Infecțioase, în frunte cu vestitul medic umanist Toma Ciorbă, care a activat mulți ani ca șef al acestei instituții (actualmente ea îi deține numele).

Mai apoi secția de oncologie a spitalului va sta la baza creării Dispensarului Oncologic Republican, care mai apoi se transformă în Institutul Oncologic. În baza secției de transfuzie a sângelui se formează Stația Republicană de Transfuzie a Sângelui, secției de traumatologie – Spitalul Republican de Traumatologie și Ortopedie, secției de pediatrie – Spitalul Republican de Copii, actualmente instituția „Emilian Coțaga”, secției de stomatologie – Policlinica Republicană Stomatologică.

În perioada celui de-al Doilea Război Mondial spitalul a fost practic ruinat, fiind reconstruit în anii 1945–1947. Concomitent spitalul este baza clinică pentru studenții Institutului de Stat de Medicină (actualmente USMF „Nicolae Testemițanu”), creat în baza Institutului de Medicină nr. 2, evacuat din or. Leningrad în orașul Kislovodsk, iar după război transferat în or. Chișinău cu tot corpul didactic și studenți, cu baza tehnico-materială modestă de care dispunea.

În anul 1977, spitalul este redislocat în actualul edificiu, numărul de paturi atingând cifra de 1230. La timpul respectiv acesta a fost apreciat ca cel mai modern proiect de spital din fosta URSS.

Blocul principal al spitalului, în plan orizontal, are lungimea de 172 m, lățimea – 13,5 m, înălțimea de 55 m, temelia este fixată pe 1860 de piloni cu lungimea de 16 m, transportați din or. Kaluga (Rusia). Patul fundației edificiului principal a fost executat din armatură fier-oțel, cu grosimea de 1m, și beton, în total fiind ridicate 18 nivele, inclusiv 2 – subsol, 16 – deasupra nivelului zero.

După reformarea sistemului de sănătate, numărul de paturi se reduce; actualmente spitalul dispune de 775 de paturi, inclusiv de profil chirurgical 505, terapeutic – 270. În spital activează circa 1500 de angajați, inclusiv: peste 260 medici, peste 500 asistente medicale. Circa 94% din medici și 72% din asistentele medicale posedă categoria superioară sau prima categorie în specialitate.

Funcționează 13 servicii paraclinice de diagnosticare, secția consultativ-policlinică și 10 servicii de exploatare.

Dacă în anul 1966 în spital se tratau circa 10 000 mii de bolnavi, se consultau peste 130000 de persoane, apoi în anul 2010 aici au fost tratați circa 26000 de bolnavi, au fost efectuate peste 13000 operații chirurgicale, inclusiv endoscopice, miniinvazive; în secția consultativ-policlinică s-au înregistrat peste 140000 vizite pe 26 de specialități, iar serviciile paraclinice de diagnostic au efectuat circa 1 mln. de diverse investigații.

Actualmente IMSP Spitalul Clinic Republican este unul dintre cele mai importante instituții medicale din Republica Moldova, care asigură servicii medicale de performanță de nivel terțiar pentru populația republicii. Spitalul oferă o abordare pluridisciplinară a problemelor medicale, în conformitate cu cele mai noi strategii de diagnostic și tratament, pentru o largă varietate de patologii, fiind, în același timp, un centru de învățământ universitar și postuniversitar.

În incinta spitalului sunt amplasate 13 clinici universitare ale USMF „Nicolae Testemițanu”, aici își petrec practica studenții colegiilor de medicină și farmacie din republică. Dacă jalonăm unele realizări de performanță, putem menționa că în anul 1961, în cadrul spitalului a fost efectuată prima operație pe cord din țară.

În spital au fost implementate numeroase metode noi de diagnostic și tratament, de exemplu, în premieră – al peritonitelor generalizate grave prin relaparotomii programate și laparostomie, metode propuse de către profesorii Pavel Bâtcă și Vladimir Hotineanu, fapt ce a condus la ameliorarea bruscă a rezultatelor tratamentului. Au fost implementate pentru prima dată așa metode curative ca hemosorbția, plasmafereza, iradierea sângelui cu raze ultraviolete, administrarea remediilor farmacoterapeutice intraaortal și intraportal.

În secția de reanimare septică sunt tratați preponderent pacienți cu afecțiuni septico-purulente grave ale cavității peritoneale și ale țesuturilor moi, în special cu peritonite postoperatorii, pancreatite acute grave, majoritatea fiind transferați din instituțiile medico-sanitare publice din republică.

În perioada ultimilor 10 ani, aici au fost tratați peste 2500 de bolnavi din toată republica cu complicații majore – peritonite postoperatorii grave, majoritatea din ei fiind readuși în familie și societate.

Realizările obținute de colectivul Centrului de chirurgie septică abdominală este rodul înaltului profesionalism al personalului medical, al lucrului în echipă, obținut și asigurat pe parcursul anilor.

Sub conducerea șefului Clinicii universitare de chirurgie, profesorului universitar, d.h.ș.m., Om Emerit, Laureat al Premiului Național pentru Știință și Tehnică, dlui Vladimir Hotineanu, în această peri-

oadă au fost susținute cu succes 7 teze de doctor în medicină, publicate peste 100 de lucrări științifice în domeniu.

Centrul de chirurgie septică abdominală servește ca bază clinică a Catedrei 2 de Chirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu”, pentru desfășurarea procesului didactic universitar și postuniversitar prin rezidențiat și secundariat clinic și pentru medicii-practicieni din republică.

Centrul de dializă și transplant renal (șef – dl Adrian Tănase, d.h.ș.m., profesor universitar, specialist principal al MS) a început activitatea în anul 1977, odată cu inaugurarea edificiului nou al spitalului.

În anul 1981 este creată în republică prima secție de hemodializă cu 8 aparate „SCD-8” și 50 de paturi de staționar, peste un an este transformată în Centrul de hemodializă și transplant renal. Centrul a cunoscut o serie de realizări de performanță, marea majoritate din ele fiind aplicate în premieră pe țară. Prima hemodializă din republică în caz de insuficiență renală acută a fost efectuată încă în anul 1962, la 4 noiembrie.

Pe parcursul activității (1981-2011) în Centrul de dializă și transplant renal au fost tratați prin dializă peste 2000 de pacienți cu insuficiență renală cronică și circa 700 de bolnavi cu insuficiență renală acută, cu creștere considerabilă a duratei supraviețuirii și a speranței de viață. În total în acest centru s-au efectuat 265 de operații de transplant renal, iar în decembrie 2001 a fost efectuată prelevarea rinichiului donator de la mamă cu transplantare ulterioară la fecior. Anual se efectuează peste 16.000 ședințe de hemodializă; din anul 2007 este implementată dializa peritoneală ambulatorie.

În anul 1989, pentru prima dată în R. Moldova, în secția de urologie a spitalului este deschis cabinetul de litotritie, ce a permis aplicarea în practică a unei metode noi în tratamentul urolitiazii – telelitotriția hidraulică. În anul 1995, în spital este montat un alt aparat, de o generație superioară – „Litostar Multiline”; din iunie anul 2011 funcționează un aparat de ultimă generație în domeniu.

Actualmente clinica dispune de un set nou de endoscoape, instrumente și anexe, surse de energie, de lumină și sisteme video. Utilizarea acestui echipament contemporan a condus la creșterea numărului intervențiilor uroendoscopice până la 3000 de operații anual. Printre intervențiile noi propuse sunt ureterorenoscopia cu extracție sau litotriția calculilor, TUR – vaporizarea adenomului de prostată, injectarea de colagen sau teflon în incontinența de urină.

Secția de reanimare generală (șef secție Elena Moraru) activează pe 15 paturi, are laborator de urgență, care asigură investigarea bolnavilor în regim

„nonstop”. Secția activează în cadrul Clinicii de anesteziologie și terapie intensivă (conducător – șef cadetdră Victor Cojocaru, d.h.ș.m., profesor universitar). Aici se asigură monitorizarea postoperatorie și terapia intensivă a tuturor pacienților gravi operați, a bolnavilor din toate secțiile clinice cu complicații severe. Secția dispune de aparataj și utilaj medical de ultimă generație, procurat în anul 2007, de condiții excelente pentru bolnavi și personal.

În total, în spital funcționează 33 paturi de reanimare și terapie intensivă: 15 paturi reanimare generală, 6 – reanimare septică, 6 – secția anesteziologie și reanimare de urgență, 6 paturi de terapie intensivă în hepatologie.

Secția de medicină nucleară și imagistică prin RMN (șef secție Victoria Corețchi) a fost fondată în anul 1958. Serviciul se dezvoltă vertiginos, în anul 2007 fiind cel mai bine dotat din republică cu tehnologii medicale de performanță: camere de scintilație cu regim de scanare contemporane și deținător pe atunci al unicului tomograf de imagiere prin rezonanță magnetică „Magnetom Open” din republică.

Importanța investigațiilor efectuate în secție este incontestabilă prin utilizarea unui spectru vast de manopere la nivel contemporan, identificarea celor mai fine structuri tisulare și tranșarea diagnosticului patologiei neurologice, neurochirurgicale, oncologice, sistemului hepato-bilar, musculo-scheletal etc.

Expresia imagistică prin rezonanță magnetică poate fi comparată cu o veritabilă hartă anatomică și vasculară umană.

Determinarea concentrației hormonilor (profilului hormonal integral) prin metoda radioimună completează algoritmul investigațional al patologiilor endocrine, contribuind la aplicarea optimă a tratamentului.

Din anul 1983, secția de medicină nucleară și imagistică prin RMN devine baza metodico-organizatorică a Centrului Republican de Radiodiagnostic al Ministerului Sănătății, baza clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, iar din anul 1986, prin decizia

Departamentului Medicină a Agenției Internaționale în Energia Atomică – bază pentru training-cursuri a specialiștilor în medicina nucleară din țările Europei de Est. În 1989 secția obține statut de Centru Republican de Medicină Nucleară, contribuind la deschiderea unităților de medicină nucleară în orașele și centrele raionale ale RM și la stabilirea serviciului republican de medicină nucleară.

Prin concursul nemijlocit al Ministerului Sănătății și Guvernului RM, au apărut posibilități de reparații capitale în mai multe secții clinice: Centrul de dializă și transplant renal, urologie, gastroenterologie, secțiile chirurgicale, secția de internare etc., cu îmbunătățirea considerabilă a condițiilor de cazare pentru pacienți și de activitate pentru colaboratori.

Se introduc noi metode performante de diagnostic și tratament în mai multe servicii chirurgicale spitalicești prin deschiderea secțiilor specializate de chirurgie hepato-biliopancreatică, viscerală și endocrină, de chirurgie miniinvazivă (laparoscopică și toracoscopică), se utilizează metode noi în chirurgia endovasculară (stendări, embolizări) și endourologică.

Actualmente spitalul este inclus în Programul Guvernului de dezvoltare a asistenței medicale spitalicești, susținut financiar de Banca Mondială; proiectul este stabilit cu durata de 5 ani, fiind divizat în 4 etape. Se prevede construcția unui bloc chirurgical modern cu 15 săli de operații, renovarea edificiului existent, suma necesară pentru realizarea proiectului este de peste 100 mln. Euro, inclusiv dotarea cu dispozitive și aparataj medical în sumă de 41 mln. Euro.

Colectivul spitalului este capabil să acorde și în continuare populației servicii medicale diverse de cea mai înaltă calitate și să contribuie substanțial la pregătirea cadrelor medicale pentru republică.

**Timofei Moșneaga**, medic-șef de onoare  
al Spitalului Clinic Republican

**Nicolae Frunză**, vicedirector management  
medical și strategii



## SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

### CORELAȚIA DINTRE STRATEGIILE DE SĂNĂTATE ȘI ALTE STRATEGII COMUNITARE

*Andrei Usatâi*<sup>1</sup>, dr. în medicină,  
Ministrul Sănătății RM,

*Sergiu Popa*<sup>1,2</sup>, conf. univ., dr. în medicină,  
directorul general interimar al IMSP  
Spitalul Clinic Republican,

*Petru Cepoida*<sup>1</sup>, dr. în medicină,  
medic-nefropatolog

<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican,

<sup>2</sup>USMF "Nicolae Testemițanu"

#### Introducere

Abordarea integraționistă a problemelor de sănătate este generată de logica dezvoltării strategiilor de sănătate în contextul integrării europene, fiind prezentă chiar în primele documente de bază ale Comunității (Tratatul CEEA, Tratatul de la Roma) [1]. Cu timpul, domeniul de aplicare al acestei strategii a crescut continuu, obținând un caracter dominant în politica de sănătate a Uniunii Europene. Abordarea integraționistă este expusă în strategia „Health in All Policies”, fixată în astfel de documente comunitare ca „Strategia de Sănătate 2007” și „Programul Comunitar de Acțiune în Domeniul Sănătății (2008-2013)”. Importanța acestei strategii este subliniată în continuare în discuțiile și decizia finală a Comisiei Europene privind „Strategia UE 2020”. Abordarea integraționistă devine o trăsătură caracteristică a activității comunitare în domeniul sănătății.

#### Material și metode

Analiza efectuată, precum și sinteza informației acumulate s-a desfășurat în baza cercetării următoarelor documente internaționale: „Strategia de Sănătate 2007”, „Programul Comunitar de Acțiune în Domeniul Sănătății (2008-2013)”, „Strategia Uniunii Europene 2020”, Declarația „Health in All Policies” de la Roma (2007), Declarația de la Adelaida, 2010. De asemenea, am utilizat astfel de metode general-științifice ca descrierea și generalizarea.

#### Rezultate și discuții

Conform prevederilor „Strategiei de Sănătate 2007”, abordarea integraționistă a sănătății trebuie să fie promovată la nivel mondial, fiind inclus în activitatea OMS. Declarația de la Adelaida, 2010 reprezintă

realizarea acestui principiu. Rolul sănătății în creșterea nivelului de viață se descrie în felul următor: adresarea problemelor sănătății la politicile din alte domenii înseamnă un guvern mai eficient, iar un guvern mai eficient înseamnă creșterea bunăstării [2]. La această conferință au participat peste 100 de experți în domeniu. Declarația de la Adelaida s-a bazat pe raportul Comisiei OMS despre determinanții sociali ai sănătății, pe documentele Băncii Mondiale, Forumului Economic Mondial, OECD, UNDP, UN-ECOSOC, UNESCO și ILO. Declarația de la Adelaida se bazează pe un șir de tratate și declarații precedente, inclusiv: Declarația de la Alma-Ata privind Sănătatea Publică Primară (1978); Carta de la Ottawa privind Promovarea Sănătății (1986) și conferințele în același domeniu de la Adelaida (1988), Sandswall (1991), Jakarta (1997) și Bangkok (2005); Carta de Consensus privind Evaluarea Impactului asupra Sănătății de la Gothenburg (1999) și Declarația „Health in All Policies” de la Roma (2007) [2].

Declarația de la Adelaida subliniază faptul că evaluarea altor politici și strategii privind impactul posibil asupra stării de sănătate a populației este o cale importantă de eficientizare a activității guvernului și a altor autorități la nivel local, regional și național. Realizarea strategiei integraționiste accentuează necesitatea unui pact social nou între diferite domenii de activitate, care va asigura dezvoltarea umană susținută și creșterea echității sociale. Primul factor are un rol-cheie în formarea unui stat competitiv, iar ultimul este un factor decisiv în realizarea unei coeziuni sociale înalte. Potențialul Statului este, în ultimă instanță, determinat de potențialul individual al cetățenilor lui, realizat prin colaborarea lor spre binele comun. Realizarea Declarației de la Adelaida presupune participarea mai activă a cetățenilor, ONG-urilor și altor actori ai societății civile în procesul de formulare și de aplicare în practică a deciziilor factorilor de guvernare [2].

Din punct de vedere conceptual, Declarația de la Adelaida subliniază că populația sănătoasă contribuie la dezvoltarea economică, socială și ecologică a societății. Succesul economic este realizat secundar creșterii productivității (efectul productiv) și calității vieții (efectul consumativ) în urma creșterii sănătății populației, ceea ce condiționează lărgirea pieței interne. Efectul economic multiplicativ al sănătății ameliorate se realizează și prin diversificarea cererii și propunerii pe piață, determinată de calitatea sporită de viață a populației. Mulți factori determinanți ai să-

nătății și bunăstării se află în afara sectorului de sănătate, fiind condiționați de sfera economică și mediul social. În plan conceptual, Declarația de la Adelaida accentuează faptul că sănătatea și bunăstarea socială stau la baza dezvoltării susținute și contribuie la soluționarea reușită a problemelor complexe ca securitatea, combaterea sărăciei și incluziunea socială. Creșterea rapidă a costului tratamentului maladiilor cronice poate fi oprită prin reducerea morbidității prin aceste maladii, realizată în contextul abordării integraționiste a sănătății.

Direcțiile de realizare practică a strategiei „Health in All Policies” presupun următoarele activități specifice ale autorităților din sectorul sănătății: cunoașterea programelor de dezvoltare strategică a altor sectoare economice, cu precizarea strategiilor, politicilor, procedeele și tacticilor cu implicații în sănătatea publică; crearea unei baze de strategii și politici relevante diferitelor aspecte de abordare a sănătății în cadrul altor domenii; evaluarea comparativă a impactului diverselor politici și strategii externe asupra sănătății în procesul lor de elaborare; crearea structurilor speciale facultative sau permanente pentru colaborarea cu alte sectoare și evaluarea acestei cooperări [2]. Realizarea creșterii bunăstării cetățenilor prin ameliorarea sănătății lor reprezintă obiectivul principal al colaborării intersectoriale. Capacitatea de colaborare intersectorială este determinată de prezența personalului special pregătit și perfecționarea continuă a mecanismelor de cooperare.

Realizarea reușită a strategiei „Health in All Policies” presupune crearea alianțelor puternice în baza intereselor și valorilor comune și implicarea directă a conducătorilor Statului, dezvoltarea sau modificarea strategiilor și politicilor de nivel înalt în sens integraționist, alocarea responsabilităților pentru implementarea proiectelor concrete, colaborarea cu reprezentanții societății civile la nivelul de formulare și implementare strategică, evaluarea rezultatelor planurilor de acțiuni realizate, asigurarea legăturii inverse. Activitatea guvernamentală și a actorilor principali ai societății civile în procesul realizării strategiei „Health in All Policies” trebuie să fie transparentă și caracterizată printr-un nivel înalt de inovare în integrarea obiectivelor economice, sociale și ecologice [2, 3].

Instrumentele de realizare a strategiei abordării integraționiste la nivelul autorităților guvernamentale și celor de stat includ: comitetele interministeriale și interdepartamentale, echipe de acțiuni multisectoriale, programe cu bugetul și controlul integrat asupra cheltuielilor, sistemele multisectoriale informaționale și de evaluare, lucrul comun al echipelor mixte. Suportul din partea societății civile a strategiei de abordare intergationistă este câștigat prin desfășurarea

consultațiilor regulate, crearea grupurilor de inițiativă și formarea relațiilor de parteneriat cu actorii relevanți. Elaborarea și modificarea cadrului legislativ pentru inițiativele integraționiste sunt importante pe tot parcursul procesului de implementare, însă la etapa inițială poate avea un rol decisiv. Analiza efectului aplicării practice a strategiei de abordare integraționistă a sănătății este importantă pentru aprecierea eficacității politicilor, procedeele și tacticilor alese, precum și pentru clarificarea direcției de modificare a lor [2].

Implementarea Declarației de la Adelaida presupune asumarea de către sectorul sănătății a unui număr de responsabilități suplimentare, inclusiv: cunoașterea planurilor de activitate a altor sectoare economice; utilizarea activă a fundamentării științifice la etapa elaborării și implementării promovării sănătății; elaborarea metodologiei de evaluare a efectelor politicilor implementate asupra sănătății; crearea mijloacelor de colaborare continuă și ad hoc cu alte sectoare economice; aprecierea dinamică a rezultatelor colaborării intersectoriale cu optimizarea ulterioară a măsurilor întreprinse; fortificarea capacității de colaborare intersectorială și de abordare integraționistă prin crearea mecanismelor de colaborare, asigurarea resurselor necesare, precum și prin antrenamentul personalului implicat [2].

Domeniile prioritare pentru implementare practică a conceptului „Health in all policies” sunt [2]: *economia* (de ex., persoanele sănătoase sunt mai productive per o unitate de timp și au un absentism redus), *securitatea* (de ex., maladiile psihice, sociopatiile, consumul cronic de alcool și narcomania generează probleme de ordin criminal), *educația* (de ex., sănătatea afectată împiedică procesele educaționale și limitează evident potențialul copiilor bolnavi), *industria alimentară* (de ex., atașamentul producătorilor produselor alimentare la principiile sănătății crește fidelitatea consumatorului), *transportul și infrastructura* (de ex., transportul mai sigur și mai ecologic este asociat cu beneficii semnificative de durată), *ecologia* (de ex., evitarea poluării mediului înconjurător previne sau scade evident morbiditatea prin diferite maladii acute și cronice), *stilul de viață* (de ex., promovarea stilului sănătos de viață este un mijloc eficient de prevenire și de control al majorității bolilor somatice cronice), *construcțiile* (de ex., accesibilitatea spațiului locativ bine dotat contribuie la crearea familiilor durabile și influențează un număr mare al indicatorilor sănătății), *legăturile sociale* (de ex., dezvoltarea legăturilor sociale pentru stimularea participării sociale și economice a grupurilor defavorizate).

Abordarea integraționistă a strategiilor de sănătate a devenit una dintre prioritățile Președinției

Finlandei în Uniunea Europeană. Ridicarea problemei „Health in all policies” la cel mai înalt nivel este condiționată de importanța sănătății la etapa actuală de dezvoltare a relațiilor comunitare, care se află sub presiunea în creștere a provocărilor economice globale, a modificării situației demografice din Europa și majorării continue a costului serviciilor medicale [3]. Abordarea integraționistă reprezintă o strategie orizontală, care este complementară cu majoritatea politicilor de sănătate și presupune modificarea influenței politicilor și strategiilor extramedicale asupra determinantelor sănătății. Abordarea integraționistă este necesară la etapa elaborării politicii, alegerii între opțiunile existente, precum și în faza evaluării consecințelor pentru sănătate ale implementării ei practice (health impact assessment – evaluarea impactului asupra sănătății) [3, 4].

Determinanții sănătății în conceptul „Health in all policies” se împart la genetici, biologici; ai stilurilor de viață; de mediu; culturali, sociali și politici [5]. Realizarea politicilor speciale în domeniile menționate poate influența pozitiv sau negativ sănătatea populației. Spre exemplu, implementarea „Common Agricultural Policy” a asigurat creșterea securității alimentare în spațiul comunitar. Caracterul interconectat al politicilor din diferite domenii se accentuează pe parcursul ultimilor ani datorită avansării proceselor de globalizare. Strategiile de sănătate pot fi implementate în cadrul altor politici direct (situația câștigului mutual, când ameliorarea determinantilor sănătății este asociată cu creșterea eficacității activității de bază), simultan (strategia de sănătate propusă este neutră față de activitatea de bază) și prin intermediul negocierilor (strategia de sănătate propusă afectează semnificativ activitatea de bază) [6, 7].

Adoptarea normelor juridice speciale, care tratează impactul politicilor extramedicale asupra sănătății populației, reprezintă un pas important în realizarea strategiei „Health in all policies”. Se recomandă evaluarea tuturor politicilor cu eventuală influență asupra sănătății prin intermediul unui astfel de instrument ca Evaluarea Strategică a Mediului. Evaluarea impactului politicilor asupra sănătății populației a fost introdusă în Tratatul de la Amsterdam și de la Maastricht. Procesul de evaluare a impactului asupra sănătății solicită transparență și un volum suficient de timp la etapa elaborării politicilor și strategiilor extramedicale. În caz de depistare a unui efect inacceptabil asupra sănătății, se recomandă determinarea opțiunilor alternative în baza cunoștințelor științifice existente. De asemenea, aprecierea impactului asupra sănătății presupune prezența datelor epidemiologice necesare, modificarea cărora poate servi drept dovadă a reușitei sau a ineficienței strategiei aplicate [8].

Implementarea abordării integraționiste la nivel comunitar presupune identificarea și înlăturarea piedicilor posibile, care rețin implementarea strategiei „Health in all policies”. La nivelul țărilor-membre este solicitată adoptarea cadrului legal adecvat, crearea structurilor și capacităților necesare pentru realizarea abordării integraționiste a problemelor de sănătate. Succesul implementării acestei strategii presupune crearea situației în care factorii de decizie, în momentul selectării unei politici sau strategii extramedicale, dispun de datele depline privind impactul lor asupra sănătății populației. Controlul implementării strategiei „Health in all policies” se exercită prin compartimentul respectiv al rapoartelor de realizare a strategiilor și politicilor comunitare extramedicale [3].

### Concluzii

Abordarea integraționistă reprezintă una dintre strategiile generale internaționale de sănătate, care, fără cheltuieli suplimentare importante, oferă posibilitate de ameliorare semnificativă a sănătății populației. Modificările principale, impuse de implementarea acestei strategii, sunt de caracter organizatoric și educațional și au drept scop modificarea factorilor care influențează determinanții sănătății. Abordarea integraționistă este importantă, în special, în elaborarea și realizarea politicilor și strategiilor care se desfășoară la nivelele macro- și microeconomic, în domeniul securității, în cursul proceselor educaționale, în cadrul inițiativelor de dezvoltare a industriei alimentare, în problemele ecologice, transportului și infrastructurii, în industria de construcții.

### Bibliografie selectivă

1. *Public Health at EU level Historical Background* [http://www.eurocare.org/resources/policy\\_issues/eu\\_health\\_strategy/public\\_health\\_at\\_eu\\_level\\_historical\\_background](http://www.eurocare.org/resources/policy_issues/eu_health_strategy/public_health_at_eu_level_historical_background)
2. *Adelaide Statement on Health in All Policies – moving towards a shared governance for health and well-being* // WHO, Australia, Adelaida, 2010, 4 p.
3. Ollila E., Stahl T., Wismar M., Lahtinen E., Melkas T., Leppo K., *Health in All Policies in the European Union and its member states*, 8 p. <http://gaspp.stakes.fi/NR/rdonlyres/3C3A992D-CF6F-421B-8D11-4CC215028C63/6795/HealthinAllPolicies.pdf>
4. Jousilahti P., *The promotion of heart health: a vital investment for Europe* // In Ståhl T. et al (eds.), *Health in All Policies. Prospects and potentials*. Ministry of Social Affairs and Health and European Observatory on Health Systems and Policies, Helsinki 2006, p. 41-64.
5. Martuzzi M., *Environment and Health: perspectives from the intersectoral experience in Europe* // In Ståhl T. et al (eds.), *Health in All Policies. Prospects and poten-*



tials. Ministry of Social Affairs and Health and European Observatory on Health Systems and Policies, Helsinki 2006, p. 129-144.

6. Sihto M., Ollila E., Koivusalo M., *Principles and challenges of Health in All Policies* // In Ståhl T. et al (eds.), Health in All Policies. Prospects and potentials. Ministry of Social Affairs and Health and European Observatory on Health Systems and Policies, Helsinki 2006, p. 3-20.

7. Ritsatakis A., Järvisalo J., *Opportunities and challenges for including health components in the policy-making process* // in Ståhl T. et al (eds.), Health in All Policies. Prospects and potentials Ministry of Social Affairs and Health and European Observatory on Health Systems and Policies, Helsinki 2006, p. 145-168.

8. Kemm J., *Health impact assessment and Health in all policies* // in Ståhl T. et al (eds.), Health in All Policies. Prospects and potentials Ministry of Social Affairs and Health and European Observatory on Health Systems and Policies, Helsinki 2006, p. 189-208.

#### Rezumat

Strategia internațională generală de sănătate “abordarea integraționistă” reprezintă una dintre strategiile de bază din domeniul sănătății, iar prioritatea ei este fixată în documentele strategice ale Uniunii Europene. Abordarea integraționistă este în special importantă în elaborarea și realizarea politicilor și strategiilor care se desfășoară la nivelele macro- și microeconomic, în domeniul securității, în cursul proceselor educaționale, în cadrul inițiativelor de dezvoltare a industriei alimentare, în problemele ecologice, transportului și infrastructurii, în industria de construcții.

#### Summary

International general health care strategy “Health in all strategies” is one of the basic health care strategies with its priority stipulated in strategic documents of the European Union. “Health in all strategies” is especially important in elaboration and realization of the policies and strategies, which are developing at macro- and microeconomic levels, in security domain, in educational sphere, in food industry, in solution of ecological problems, transport and infrastructure development as well as in construction industry.

#### Резюме

Общая международная стратегия здравоохранения “холистический подход к здоровью” представляет собой одну из основных стратегий в области здравоохранения, а её первичный характер зафиксирован в стратегических документах Евросоюза. Холистический подход к здоровью особенно важен при разработке и реализации политик и стратегий, которые применяются в макро- и микроэкономике, в образовании, в области безопасности, в пищевой промышленности, в экологии, в области транспорта и инфраструктуры, в строительной индустрии.

## ELEMENTELE STRATEGIEI DE CUANTIFICARE ÎN ASPECT ISTORIC ȘI ÎN SISTEMUL CONTEMPORAN DE SĂNĂTATE

**Sergiu Popa<sup>1,2</sup>**, conf. univ., dr. în medicină,  
directorul general interimar al IMSP  
Spitalul Clinic Republican,

**Andrei Usatâi<sup>1</sup>**, dr. în medicină,  
Ministrul Sănătății RM,

**Petru Cepoia<sup>1</sup>**, dr. în medicină, medic-nefropatolog

<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican,

<sup>2</sup>USMF “Nicolae Testemițanu”

#### Introducere

Discuția problemelor aprecierii dimensiunilor pozitive și celor negative ale sănătății reflectă mai mult aspectele clinic și social ale problemei de cuantificare a sănătății. În același timp, evaluarea efectului economic al intervențiilor medicale și profilactice deseori devine o prioritate în activitatea practică a personalului medical și a managerilor din sistemul de sănătate. La momentul actual, există un aparat statistic și conceptual pentru aprecierea comparativă a diferitelor intervenții medicale și preventive, care se bazează pe determinarea sumei pierdute din cauza scăderii productivității individului și a cheltuielilor necesare pentru diagnosticul, tratamentul, reabilitarea după boală și complicațiile ei. Totodată, opțiunile de comparație a sistemelor de sănătate *ad integrum* sunt astăzi destul de limitate. Deseori este extrem de greu de evaluat eficacitatea managementului în sistemul de sănătate [1, 2].

#### Material și metode

Conform definiției Stanford Research Institute (USA), *strategia* reprezintă modul de reacție la mediu, utilizează resursele (ale organizației, comunității) principale și direcționează eforturile în atingerea scopurilor propuse. Cu toate că există mai multe abordări sistematizate ale strategiilor manageriale, în general, descrierea unei strategii generale include definiția strategiei cu indicarea obiectivelor, resurselor și particularităților procesului de evaluare a eficacității ei (*nivelul strategic*); exemplificarea strategiei printr-o politică care vizează metodele de realizare, distribuția resurselor și descrierea procedurii de evaluare (*nivelul politicilor*), prin procedee care presupun algoritme concrete de gândire și acțiune (*nivelul procedurilor*), și tactice, sub formă de activități elementare (*nivelul tacticilor și metodelor*) [3] (tabelul 1).

Tabelul 1  
**Componentele noțiunilor utilizate în descrierea  
 strategiilor generale de sănătate**

Strategie	Politici	Procedee	Tactice, metode
Obiective	Metodele de realizare	Algoritme concrete de gândire	Activități elementare
Resurse	Distribuire a resurselor	Algoritme concrete de acțiune	
Evaluare	Procedura de evaluare		

### Rezultate și discuții

Din Antichitate încă medicii numără, măsoară și calculează anumiți parametri la pacienții lor. Cu timpul, în urma acumulării datelor empirice, au fost depistate corelații certe între diferiți indici ai activității vitale, cu formularea sindroamelor (de ex., în caz de infecție crește temperatura corpului, apare tahicardia, tahipneea și hipotensiunea arterială). În continuare medicii-practicieni au încercat să analizeze serii de pacienți cu simptome și sindroame similare, grupate după anumite nozologii [4]. La începutul secolului XIX (anii 1830-1840), a avut loc prima discuție privind aplicabilitatea principială a statisticii în medicină („cuantificarea medicinei”), inițiată între clinicienii francezi R. d’Amador și P. Louis în cadrul Academiei de Medicină din Paris. Primul susținea ideea că medicina reprezintă o artă, altul – că este o știință. Practic, în această discuție a fost creată conceptual medicina modernă și „clinica medicală”. P. Louis a promovat posibilitatea comparațiilor numerice între diferite loturi de pacienți. Însă ideile lui nu au fost fundamentate pe un aparat matematic corespunzător. Mai mult, partizanii lui au refuzat să accepte primul tratat de statistică în medicină, elaborat de către Gavarrat J. – „Principes généraux de statistique médicale” [5].

Următoarea discuție a avut loc între G. Radicke (matematician) și fiziologii-cercetători. Ambele părți au publicat articole de suport într-o revistă germană „Archiv für physiologische Heilkunde” pe parcursul anilor ’50 ai sec. XIX. În rezultatul acestei discuții a apărut Institutul de cercetări fiziologice – prototipul institutelor actuale științifico-practice. Fiziologul Galton F. a contribuit substanțial în transformarea statisticii medicale dintr-un mijloc descriptiv într-un instrument eficient de analiză a datelor medicale. Acest savant a introdus și noțiunea de *corelație*, dezvoltată creativ de elevul său K. Pearson în secolul XX. Ultima discuție importantă a fost ținută între biometricianul englez Greenwood M. și bacteriologul Wright A. privind diagnosticarea maladiilor în baza modificărilor indicelui de opsonizare la sfârșitul secolului XIX

– începutul secolului XX. Ideile cuantificării în medicină au fost în continuare dezvoltate de K. Pearson și colegii săi de la Colegiul Universității din Londra, de M. Greenwood și elevul său A. Hill, care au creat prototipul departamentului de statistică medicală, au inventat designul trialului modern (1946 – primul trial privind utilizarea streptomycinii în tratamentul tuberculozei) și au introdus indicatorii de bază ai sănătății [5]. Utilitatea statisticii medicale și strategiei de cuantificare a fost demonstrată, spre exemplu, în cazul talidomidei – unui somnifer aproape perfect, dar cu „o mică problemă”: el s-a dovedit a fi extrem de teratogen, ceea ce a și servit drept motiv pentru abandonarea acestuia.

Este important de menționat că strategia de cuantificare a fost implementată în medicina practică stadiual: inițial în medicina clinică, apoi în cercetările medicale științifice (*ex vivo* și *in vivo*) și, în final, în analiza statistică a sistemului de sănătate în întregime.

În baza analizei literaturii de specialitate, au fost evidențiate trei funcții principale ale strategiei generale internaționale de sănătate „cuantificare”: 1) prezentarea stării reale de lucruri din sistemul de sănătate (eficacitatea sistemului la momentul investigării); 2) comparația eficacității clinice a diferitelor metode de profilaxie, diagnostic, tratament și a schemelor de management și 3) evaluarea raporturilor risc/beneficiu și cost/beneficiu. Rolul strategiei de cuantificare în procesul luării deciziilor de orice nivel este greu de subapreciat.

Strategia generală internațională de sănătate „cuantificare” vizează mai întâi de toate evaluarea indicatorilor de sănătate. Din punct de vedere conceptual, există indicatori de sănătate care reflectă modelul de boală și de sănătate. Prin „boală” înțelegem dereglările clinice, biochimice sau genetice care se manifestă printr-un complex de simptome și sindroame. Indicatorii sănătății care măsoară manifestările bolii sunt percepute ca măsurătoare ale sănătății negative. Exemple pot fi: morbiditatea, mortalitatea, timpul mediu de aflare în spital, numărul de acutizări pe an în caz de patologii cronice etc. Devine clar că majoritatea indicatorilor sănătății utilizați actualmente în statistica medicală caracterizează anume boala, ca o dimensiune negativă a sănătății [1].

În același timp, există un număr limitat de instrumente statistice, care permit evaluarea dimensiunii pozitive a sănătății. Determinarea calității vieții reprezintă o încercare de descriere și de cuantificare a aspectului pozitiv al sănătății. La momentul actual există un număr extrem de mare de instrumente de diagnostic, de obicei prezentate sub formă de chestionare speciale, care se utilizează pentru evaluarea

calităţii vieţii. După domeniul de aplicare, aceste chestionare pot fi divizate în *generale*, care pot fi implementate practic la orice grupă de pacienţi, şi chestionarele *specifice*, care sunt special elaborate pentru a satisface o apreciere mai precisă şi specifică a calităţii vieţii la persoanele cu anumite patologii.

Noţiunea de „calitate a vieţii” reflectă autopercepţia individului în contextul culturii şi sistemului de valori al mediului de trai, într-o legătură strânsă cu obiectivele, aşteptările, standardele şi problemele lui (OMS, 1996). Calitatea vieţii este o caracteristică integrală a funcţionării fizice, psihoemoţionale şi sociale a pacientului, care se bazează pe percepţia lui subiectivă [1, 6].

Calitatea vieţii pacientului este studiată vizând următoarele obiective: evaluarea influenţei patologiei cercetate asupra funcţionării fizice, psihologice şi sociale a pacientului; aprecierea eficienţei şi acţiunii tratamentului (medicamentos, nemedicamentos, chirurgical) asupra calităţii vieţii acestuia; evaluare prognostică. De asemenea, calitatea vieţii poate fi utilizată pentru determinarea instaurării remisiunii maladiei de bază, precum şi însănătoşirii pacientului. Cercetarea calităţii vieţii poate fi utilizată atât pentru monitorizarea individuală a pacientului, cât şi în studiile clinice mari cu caracter populaţional.

În continuare vom face o prezentare ierarhizată şi exemplificată a strategiei de cuantificare în domeniul sănătăţii. Cuantificarea ca strategie generală de sănătate reprezintă activitatea îndreptată spre aprecierea valorilor indicatorilor de sănătate şi indicilor de manifestare a diferitelor maladii, la moment şi în dinamică. La nivel strategic, parametrii şi indicatorii sănătăţii reprezintă resursele principale ale acestei strategii internaţionale generale de sănătate. Evaluarea este efectuată la diferite niveluri. La nivelul oficiilor medicilor de familie şi medicilor-specialişti, secţiilor şi instituţiilor sunt analizaţi, spre exemplu, astfel de indici ca incidenţa şi ponderea diferitelor maladii diagnosticate şi tratate. Practic, se efectuează o statistică de grupă. La nivelul regional şi naţional se aplică statistica populaţională, cu aprecierea atât a indicatorilor de sănătate, cât şi a sistemului de sănătate. La acest nivel funcţia de evaluare este exercitată de autorităţile de control şi/sau de reglementare regionale sau naţionale. În baza de date europeană „Health for all”, indicatorii sănătăţii sunt repartizaţi în următoarele grupe: indicatorii demografici şi socioeconomi; indicatorii mortalităţii; indicatorii morbidităţii, dizabilităţii şi externărilor din spital; indicatorii stilurilor de viaţă; indicatorii mediului; indicatorii resurselor sistemului de sănătate; indicatorii utilizării resurselor de sănătate şi cheltuielilor din sistemul de sănătate; sănătatea mamei şi a copilului.

La nivelul politicilor cuantificarea se realizează în procesul elaborării rapoartelor lunare, trimestriale şi anuale de către persoanele şi autorităţile care exercită controlul asupra asigurării serviciilor medicale la diferite niveluri. Organele de reglementare, în special Ministerul Sănătăţii şi companiile de asigurări în medicină, sunt, de regulă, responsabile pentru selectarea indicatorilor sănătăţii şi parametrilor maladiilor, care vor fi analizate în continuare. Evaluarea rezultatelor acumulate se face dinamic, cu fixarea stării actuale a problemelor de sănătate, precum şi cu analiza lor în dinamică.

Algoritmemele concrete de gândire şi acţiune referitor la implementarea strategiei generale de sănătate „cuantificare” reprezintă seturi de indicatori de sănătate ştiinţific fundamentate (nivelul procedurilor). Categoria „indicatorii stilului de viaţă” din baza de date europeană „Health for all” conţine următorii indicatori: % fumătorilor zilnici în vârstă peste 15 ani, numărul mediu de ţigări fumate de o persoană anual, consumul anual de alcool per capita, numărul anual de accidente rutiere cauzate de alcool per 100,000 populaţie, numărul anual al internărilor primare în centrele de terapie împotriva drogurilor per 100,000 populaţie, numărul anual al accidentelor rutiere cu injurie per 100,000 populaţie, numărul persoanelor decedate anual în urma accidentelor rutiere per 100,000 populaţie, % energiei din lipide, % energiei din proteine, cerealele per persoană anual (kg), fructele şi legumele per persoană anual (kg).

Nivelul tacticilor şi metodelor în cadrul strategiei generale internaţionale de sănătate are în vedere determinarea indicatorilor concreţi ai sănătăţii. La nivel instituţional (statistică de grupă), se determină, spre exemplu, ponderea pielonefritei cronice, glomerulonefritei cronice, nefropatiei diabetice, maladiilor renale ereditare printre pacienţii dializaţi, procentul pacienţilor cu hipertensiune arterială, anemie, dereglările metabolismului fosfocalcic printre pacienţii aflaţi la hemodializă etc. La nivel naţional sau regional (statistica populaţională), referitor la pacienţii dializaţi se determină numărul mediu, la începutul anului şi total anual de pacienţi aflaţi la substituţie artificială sau naturală a funcţiei renale (hemodializă, dializă peritoneală şi cu transplant renal), numărul centrelor de dializă, numărul aparatelor de dializă, numărul şedinţelor de dializă.

### Concluzii

Cu toate că strategia de cuantificare este cunoscută şi aplicată în domeniul sănătăţii încă din Antichitate, dezvoltarea ei amplă în aspect managerial s-a început în secolul XIX. Implementarea ei oferă posibilitatea distribuţiei mai corecte a resurselor sistemului de sănătate şi permite evaluarea fundamentată ştiinţific a

eficacității intervențiilor clinice și manageriale. Schema de prezentare ierarhizată a elementelor strategice, propusă în lucrarea științifică dată, facilitează aplicarea practică a acestei strategii generale de sănătate.

#### Bibliografie selectivă

1. Opincaru C., Gălețescu M., Imbri E. *Managementul calității serviciilor în unitățile sanitare* // Editura C.N.I. Coresi, București, 2004.
2. Enăchescu D., Marcu G. *Sănătate Publică și Management*. Editura ALL, București, 1994, 234 p.
3. Rai University, Course: Business Strategy. Lesson 3: Difference between policy, strategy and tactic [http://www.rocw.raifoundation.org/management/bba/Bus\\_strategy/lecture-notes/lecture-03.pdf](http://www.rocw.raifoundation.org/management/bba/Bus_strategy/lecture-notes/lecture-03.pdf)
4. Shryock R. *The History of Quantification in Medical Science* // JSTOR, Vol. 52, no. 2 (Jun., 1961), p. 215-237.
5. Matthews J. *Quantification and the Quest for Medical Certainty* // Princeton University Press, Princeton, NJ, 1995, 195 p.
6. Marcu M., Mincă D. *Sănătate Publică și Management Sanitar. Note de curs pentru învățământul postuniversitar*. Editura universitară „Carol Davila”, București, 2003, 366 p.

#### Rezumat

Strategia generală managerială „cuantificare” se aplică pe larg în domeniul sănătății. Implementarea ei este esențială pentru funcționarea sistemului contemporan de sănătate, deoarece anume rezultatele cuantificării contribuie atât la optimizarea distribuției resurselor în sistemul de sănătate, cât și la aprecierea corectă a eficacității diferitelor intervenții în domeniul sănătății. Schema de prezentare ierarhizată a elementelor strategice, propusă în lucrarea noastră științifică, facilitează aplicarea practică a acestei strategii importante de sănătate.

#### Summary

General management strategy “quantification” is widely used in health care. Its practical implementation is essential for the modern health care system function, taking into consideration that the exactly quantification’s results contributes both to the health care resources optimized distribution and to the correct evaluation of the efficacy of different interventions in the health care field. Hierarchic strategically elements’ presentation scheme, proposed in the current scientific work, will facilitate the practical application of such important general health care strategy.

#### Резюме

Управленческая стратегия «квантификации» («подсчёта») широко применяется в здравоохранении. Её практическое применение является важным элементом

эффективного функционирования современной системы здравоохранения ввиду того, что именно результаты квантификации способствуют как оптимальному распределению ресурсов в системе здравоохранения, так и правильной оценке эффективности применения различных медицинских программ, методов и стратегий. Схема иерархизированного представления элементов управленческой стратегии, которая была предложена в данной научной работе, облегчает практическое применение этой важнейшей общей стратегии здравоохранения.

### L'APPARITION ET LA SPÉCIFICITÉ CONTEMPORAINE D'EMPLOI DE LA STRATÉGIE GÉNÉRALE INTERNATIONALE DE SANTÉ „L'APPROCHE INTÉGRATIONNISTE”

*Nicolae Frunza*<sup>1</sup>, Dr. ès Sc. médicales,  
le Vice-directeur général en stratégies et  
management de l'Hôpital Republicain Clinique,  
spécialiste en médecine sociale,  
*Petru Cepoida*<sup>1</sup>, Dr. ès Sc. médicales, M.R.I.  
1. L'IPSS l'Hôpital Republicain Clinique

#### Introduction

Le niveau actuel de développement de la médecine moderne a permis de démontrer que un grand nombre des pathologies sont provoquées par les facteurs environnementaux aussi que par les particularités du mode de la vie. Le traitement de ces maladies nécessite les dépenses considérables et de même coup leurs prévention a besoin d'application des mesures dans les domaines extramédicaux. Ainsi, les conducteurs du système de la santé doivent utiliser la stratégie connue comme “l'approche intégrationniste”, laquelle suppose une collaboration approfondie du système de la santé avec autres secteurs de l'économie aussi que la société civile.

#### Matériel et méthodes

Nous avons fait un analyse systématique de la stratégie générale internationale de santé „l'approche intégrationniste” ayant en base la définition de l'Institute de Recherche Stanford [1]. La stratégie managériale peut être décrit en 4 niveaux: supérieur ou stratégique (sont présentés la définition de la stratégie aussi que la détermination des objectifs, des ressources et la méthode d'évaluation d'efficacité), politique (la méthode concrète de la réalisation, le mécanisme de la distribution des ressources accessibles et description



de la procédure d'évaluation d'efficacité de la politique recommandée), procédurale (les algorithmes concrets de penser ou d'agir) aussi que le niveau inférieur ou tactique (les activités élémentaires).

### Résultats et discussions

Interprétations intégrationnistes de la santé sont connus dans l'Antiquité: par exemple, en Grèce antique aussi que en Chine a été souligné la corrélation entre certaines conditions de la vie, le climat, les coutumes et le développement de quelques maladies. L'approche intégrationniste comme une stratégie internationale général de santé provient de la conception philosophique holistique sur l'organisation du monde, ce qui implique l'existence de nombreux liens entre les éléments d'un système, et entre les éléments des systèmes différents [2]. De cette façon, l'objectif des stratégies intégrationnistes de santé représentent une action adressée chez l'amélioration d'un aspect de la santé (approche sanogénétique) ou chez l'évolution plus favorable d'une maladie (approche pathogénétique) grâce à l'utilisation des ressources externes du système de santé [3, 4]. Conceptuellement nous pouvons définir trois domaines principaux où la stratégie internationale générale de santé „l'approche intégrationniste” est formulée et réalisée: „l'approche sanogénétique”, actuellement réalisé grâce à un nombre des politiques pratiques complexes connues comme „la promotion de la santé”; la stratégie „santé dans tous (politiques)” („health in all”) laquelle se concentre sur les problèmes de santé éventuellement liés avec les politiques extramédicales, aux stratégies nationales et internationales et des politiques; la réduction d'influence négative et la stimulation de celle positive des facteurs environnementaux sur la santé, bien évidemment présenté dans le cas de la prévention des accidents, du suicide, des traumatismes, de la pathologie professionnelle.

„La santé dans toutes les politiques” („health in all”) est l'un des concepts clé parmi des activités de l'UE en matière de santé publique. La stratégie „Santé dans toutes les politiques» est employée à haute niveau. Dans la vie quotidienne la stratégie de santé similaire s'appelle „la santé dans la vie quotidienne” („health in everiday's life”) [3]. Dans ce concept aux dimensions physiques, psychologiques / cognitives et sociales de la santé s'ajoute une autre dimension – environnemental. La dimension environnementale implique «l'expérience de la vie, du travail et du divertissement chez lieux propres, sûres et agréables» [3]. La promotion de la santé en termes de changement conceptuel souligne l'importance d'influence du changement du modes de la vie aussi que des conditions de la vie sur les indicateurs de santé. La promotion de la santé implique une approche

globale chez problèmes de santé. La mise en pratique de cette stratégie est basée sur la reconnaissance de l'importance de la décision individuelle surtout que l'apport de la société dans l'ensemble comme une contribution essentielle en amélioration de santé de tous ses membres. La promotion de la santé contribue à augmenter la santé positive. Dans la mise en œuvre pratique de la promotion de santé peuvent être interprétés comme faisant partie des politiques gouvernementales spécifiques [5-8].

Quelques d'auteurs listent les principes de la promotion de santé: le caractère anthropocentrique, l'importance de l'appui actif de la promotion de santé chez communautés locales, la concentration sur les facteurs pathologiques externes qui ont l'action principalement indirecte sur la santé, la réduction d'action des facteurs environnementaux pathologiques, la contribution spécialement sur renforcement de la santé positive que sur diminution de l'effet négatif de la maladie, l'augmentation de son efficacité en impliquant de multiples groupes sociaux, laquelle devient le plus élevé étant en cas d'implication de la société dans son ensemble [5-8]. „La promotion de la santé” comme la stratégie de santé voit la société comme un objet entier d'activité stimule les citoyens de participer au processus de formulation des politiques et des programmes pour la résolution des problèmes de santé potentiellement dépendants des déterminants de la santé. En conséquence, des problèmes de santé de la population sont plus facilement résolu dans divers domaines extramédicaux aussi que la milieu sociale, économique et externe devient plus favorable pour la santé populationnelle. L'aspect éducatif de cette stratégie augmente les connaissances de la population sur santé, en les aidant de faire les décisions plus correctes et plus saines dans la vie quotidienne. En résultat la santé positive s'augmente simultanément avec la réduction essentielle des risques pour la santé [5-8]. Il est donc facilité la réalisation „le choix sain”, lequel potentiellement peut fortifier le mode plus sain de la vie chez population. Les facteurs environnementaux défavorisées rôle dans la santé est difficile à évaluer en raison de leur rôle varie considérablement selon l'examen de pathologie. Des études ont montré qu'environ un tiers de la morbidité et la mortalité humaines peuvent être attribuées facteurs environnementaux [4]. Leur part est sensiblement plus élevé chez les enfants dans les cinq premières années de la vie. Les facteurs environnementaux dans ce contexte sont définis par la négation (non-génétiques, non-behavioriste, non-sociaux) aussi que par l'affirmation (physiques, chimiques, biologiques) [4]. Les dépenses correspondantes dans le système de santé peut être considérablement réduit par un contrôle plus effectif sur les facteurs environnementaux.



Les sources d'information existantes classifie des facteurs environnementaux / écologiques en deux groupes principaux: associés avec l'action positive et l'action négative sur la santé. Les facteurs environnementaux avec action favorable sur la santé comprennent [3]: les sources d'alimentation (agriculture, chasse, pêche, organismes génétiquement modifiés), de l'eau (utilisé pour la nourriture, l'hygiène et le nettoyage), la qualité de l'air, la présence d'ozone, l'existence d'un espace pour les loisirs, les caractéristiques du traitement des déchets. Les facteurs environnementaux avec action infavorable sur la santé comprennent [3]: les conditions écologiques qui favorisent les vecteurs des maladies transmissibles (endémiques, épidémiques); les facteurs biologiques pathologiques (virus, bactéries, champignons etc.) et de leurs vecteurs; les catastrophes naturelles (éruptions des volcans, les séismes, les tsunamis, les tornades, les inondations, la sécheresse, etc.); mauvaise qualité de l'air (facteurs allergènes et polluants atmosphériques), la qualité de l'eau (contaminants biologiques et chimiques); la pollution environnementale par des déchets de différentes genèse. Un rôle important est joué par les facteurs anthropiques: les conflits armés et le terrorisme; la création des conditions qui favorisent le développement des maladies; la pollution de l'environnement avec des agents physiques (par exemple, isotopes radioactifs, des vagues de chaleur dans les villes), chimiques (par exemple, mercure, plomb et autres métaux lourds, smog urbain) ou biologiques [3].

Au niveau supérieur (stratégique) cette stratégie générale internationale de santé implique des activités stratégiques de santé au cadre des plans d'action global, qui couvre également les domaines extramédicale. Alors que l'évaluation réglementaire ou médicale des activités dans les domaines extramédicaux peut aussi être vu comme l'approche intégrationniste en processus de solution des problèmes médicaux. Du point de vue de la stratégie de „l'approche intégrationniste” on peut caractériser comme ressources toutes les valeurs et les ressources informationnelles et matérielles, disponibles à la société: l'équipement qui réduit les rejets de CO<sub>2</sub> aussi que de méthane dans l'atmosphère et ainsi empêcher l'aggravation de l'effet de serre; des informations sur la nature cancérigène les suppléments de l'amiante utilisé auparavant dans la construction de maisons (surtout américains); la protection de la place de travail (c'est peut aider de prévenir les traumatismes et les autres risques professionnels); compréhension plus large des droits humains avec l'implication des patients plus approfondie dans les décisions de gestion

médicale (médecine participative); l'ajout d'iode au sel dans les zones de goitre endémique (pour éviter l'hypothyroïdie et le crétinisme). L'évaluation de l'efficacité de l'application générale de la santé de la stratégie internationale «l'approche intégrationniste» est entrepris par les autorités suprêmes de réglementation en médecine (par exemple, Ministère de la Santé), par les commissions intersectorielles, par les autorités plus haut d'État (par exemple, le parlement, le gouvernement, la présidence). Mais le plus important est la réaction de la société en entière à la réussite ou le manque de succès de la stratégie mise en œuvre. Acceptation de la stratégie recommandée, qui est plus plausible si son succès est évident, peut sensibiliser la société au problème abordé et peut faciliter la mise en œuvre des stratégies de santé semblables à l'avenir, ayant l'objectif de résoudre plus facile des problèmes similaires dans ce domaine. Le développement des mouvements sociopolitique pro-écologiques aussi la réussite des campagnes antitabac confirme cette opinion. Parce que les recherches scientifiques ont actuellement identifié aucun effet indésirable de produits génétiquement modifiés, ils sont produit dans un volume en croissance permanent et avec le prix en réduction continué. Ainsi, ils peuvent contribuer à la solution des problèmes alimentaires avec l'élargissement de la diète en tous le monde. Simultanément se changement et la position de la société sur cette question.

Au niveau politique la stratégie internationale générale de santé principalement se découvre sous la forme de l'adoption des règles et des ordres dans les domaines extramédicaux qui peuvent directement ou tangentiellement affecter la santé des citoyens. Ces documents peuvent être rédigés et signés au niveau international (par exemple, l'adaptation du Protocole de Kyoto, dirigée contre l'effet de serre), nationale (par exemple, la reconnaissance des normes de qualité des aliments acceptés dans l'Union Européenne ou déroulement de la campagne contre la violence domestique), sectoriel (par exemple, l'introduction de nouvelles règles pour le transport des enfants dans les véhicules à moteur, qui pourrait réduire leur traumatisme dans des accidents de la route) ou localement (par exemple, la fermeture de la centrale nucléaire). Stratégie générale de santé est également accompli par publicité, réunions des groupes d'intérêts particuliers, grâce aux informations fournies par les différents médias (Internet, radio, télévision, journaux, magazines, etc.). Parce que la plupart des objets potentiels matériels et informationnels peuvent être utilisés comme ressources en processus de l'application de la stratégie internationale générale de santé „l'approche intégrationniste” il est important

d'évaluer l'effet économique de la stratégie proposée. Par exemple, l'utilisation plus large de transport personnel électrique à l'heure ce n'est pas possible pour des raisons économiques. En outre, les facteurs économiques limitent l'utilisation de „l'énergie verte”. L'approche intégrationniste est plus facile d'appliquer quand les avantages économiques sont évidemment supérieures en comparaison avec les dépenses au cours de réalisation de la stratégie. Le succès des campagnes antitabac est basée sur le fait que les dépenses en système de santé sont beaucoup plus élevés comme les pertes dans l'industrie de tabac. Répartition des ressources dans la réalisation de la stratégie d'approche intégrationniste dépend de deux facteurs: l'importance du problème social et l'efficacité économique du plan d'action proposé. L'évaluation de l'efficacité stratégique est rempli par l'estimation des changements des indicateurs de la santé. Après le succès de la campagne antitabac, par exemple, on peut s'attendre à réduire la morbidité et la mortalité du cancer du poumon, de la bronchopathie obstructive chronique, des maladies cardio-vasculaires aussi que de la maladie rénale chronique. En conclusion, il est important de souligner que le succès final de ce type des stratégies est déterminé par le changement d'attitude de la société ou du groupe d'intérêt vis-à-vis le problème abordé en cadre des activités stratégiques.

Au niveau procédural la stratégie internationale générale de santé „l'approche intégrationniste” est développée comme la séquence des activités prévues (un algorithme d'action). Algorithmes de la pensée au cadre de cette stratégie impliquent telle approche vis-à-vis des problèmes analysés de santé lorsqu'ils sont obligatoirement évalués les effets des facteurs externes sur la santé. Par exemple, comme ça peuvent être interprétées les stratégies d'élimination de la consommation chronique d'alcool, d'abandonner le tabagisme aussi que des mesures orientées à la prévention des accidents du travail. Au niveau des méthodes et tactiques un exemple clair de l'approche intégrationniste est l'augmentation du coût des produits du tabac en aspiration de réduire la morbidité et la mortalité par cancer du poumon ou bronchopathie obstructive chronique. L'interdiction de fumer dans les lieux publics aussi peut être considérées comme une activité élémentaire dans une stratégie intégrationniste. La transition des centrales de charbon à gaz naturel diminue également la morbidité de bronchopathie obstructive chronique. L'utilisation des masques respiratoires au parcours du travail en carrières assure un risque diminué de développement de maladies pulmonaires professionnelles. L'interdiction de l'usage du fréon comme l'agent de refroidissement

peut réduire le risque de diminution de la couche d'ozone aussi que le risque de développement du cancer de la peau.

### Conclusions

L'apparition historique et surtout le développement de la stratégie générale internationale de santé “l'approche intégrationniste” est associée avec le changements conceptuelle dans la solution des problèmes médicaux au parcours de la seconde moitié de la XX siècle. L'approche intégrationniste est capable de contribuer essentiellement à réduction considérable des dépenses dans le système de la santé par prévention ou diminution d'action des facteurs défavorablesextramédicaux. La stratégie internationale générale „l'approche intégrationniste” peut être formulée à quatre niveau (stratégique, politique, procédurale, élémentaire) ayant comme l'objectif la standardisation des activités correspondantes.

### Références

1. Rai University, Course: Business Strategy. Lesson 3: Difference between policy, strategy and tactic <http://www.rocw.raifoundation.org/management/bba/BUS.strategy/lecture-notes/lecture-03.pdf>
2. Early Head Start National Resource Center, Head Start Bureau, *A holistic approach to health and safety* // U.S. Department of Health and Human Services, Technical Assistance Paper No. 7, Octov'ber, 2004, 32 p. <http://www.ehsrc.org/PDFfiles/TA7.pdf>
3. *Environmental Factors Affecting Health* // AthenaGlobal, Aprilie 2004, 4 p. [http://www.athenaglobal.com/pdf/7\\_environmental\\_factors\\_affecting\\_health.pdf](http://www.athenaglobal.com/pdf/7_environmental_factors_affecting_health.pdf)
4. Smith K., Corvalan C., Kjellström T., *How Much Global Ill Health Is Attributable to Environmental Factors?* // *Epidemiology* 1999;10:573-584 [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/methods/en/smith.pdf](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/methods/en/smith.pdf)
5. Tintiuc D., Grossu Iu., *Sănătate publică și Management*, Chișinău, 2007, CEP “Medicină”
6. Ețco C., *Management în sistemul de sănătate*, Chișinău, 2006, Ed. “Epigraf”
7. Armean R., *Management sanitar: noțiuni fundamentale de Sănătate publică*, București, 2004.
8. Marcu M., Mincă Dana. *Sănătate Publică și Management Sanitar. Note de curs pentru învățământul postuniversitar*. Editura universitară „Carol Davila» București 2003, - 366 pag.

### Rezumat

Apariția istorică și în special dezvoltarea contemporană a strategiei internaționale de sănătate “abordarea integraționistă” este asociată cu schimbarea conceptuală în abordarea problemelor de sănătate pe parcursul a doua jumătăți a secolului XX. Abordare integraționistă este capabilă să contribuie esențial la o reducere considerabilă

a chetuielilor în sistemul de sănătate prin prevenirea sau reducerea considerabilă a acțiunii factorilor externi. Strategia internațională generală „abordare integraționistă” poate fi formulată la 4 niveluri (strategic, politic, procedural și elementar) având ca obiectiv standardizarea activităților corespunzătorii.

#### Summary

Origins as well as contemporary development of the international health care strategy “health in all” is associated with the conceptual changes in the approach to the health care problems in the second half of the 20th century. „Health in all” strategy is able to contribute significantly to the considerable reduction in expenditures in the health care system through the prevention of the unfavorable external factors’ influence. International general health care strategy „health in all” can be formulated in 4 levels (strategical, political, procedural and elementary) pointing as an objective the standardization of relevant activities.

#### Резюме

Появление и особенно современное развитие общей международной стратегии здравоохранения “холистический подход” связано с концептуальным изменением подхода к решению проблем здоровья населения во второй половине 20-го века. Холистический подход способен способствовать значительному снижению трат в системе здравоохранения путём предотвращения или уменьшения действия неблагоприятных внешних факторов. Общая международная стратегия здравоохранения „холистический подход” может быть сформулирована на 4-х уровнях (стратегический, политический, процедурный и элементарный) имея в качестве цели стандартизацию соответствующей деятельности.

### L'ANALYSE DE LA STRATÉGIE NATIONALE DE DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME DE SANTÉ DE LA MOLDAVIE (2008-2017)

*Nicolae Frunza*<sup>1</sup>, Dr. ès Sc. médicales,  
le Vice-directeur général en stratégies et  
management de l'Hôpital Republicain Clinique,  
spécialiste en médecine sociale,  
*Petru Cepoida*<sup>1</sup>, Dr. ès Sc. médicales, M.R.I.  
1. L'IPSS l'Hôpital Republicain Clinique

#### Introduction

Stratégies nationales de santé ont été développés en République de la Moldavie en vertu des dispositions

de la Politique Nationale de la Santé. Le choix de la «Stratégie nationale de développement du système de santé dans la période 2008-2017» pour l'analyse scientifique est déterminée par la possibilité de démontrer l'applicabilité des stratégies internationales générales de santé au cadre des stratégies nationales complexes.

#### Matériels et méthodes

Nous avons analysé la „Stratégie nationale de développement du système de santé dans la période 2008-2017”. Nous avons utilisé les méthodes général-logiques comme l'analyse et le synthèse, l'induction et la déduction pour réaliser des conclusion ayant le matériel analysé. „Stratégie nationale de développement du système de santé dans la période 2008-2017” a été examiné du point de vue de la présence des stratégies générales internationales de santé.

#### Résultats et discussions

„Stratégie nationale de développement du système de santé dans la période 2008-2017” a été approuvé par la décision du Gouvernement. 1471 du 24 Décembre 2007. Stratégie nationale de développement du système de santé dans la période 2008-2017 comporte les sections suivantes: Introduction (p. 1); Description de la situation actuelle, y compris l'état de santé de la population, les assurances de santé, l'assistance médicale primaire et hospitalière, médecins et infirmières, analyse SWOT, les conclusions (pp. 1-4); La Définition des problèmes à résoudre, notamment: administration du système de santé, le financement du système de santé et les mécanismes de paiement pour les services de santé, les services de santé, la gestion des ressources (pp. 4-7); les Objectifs généraux et spécifiques (pp. 8-9), les Mesures nécessaires pour atteindre ses objectifs aussi que les résultats attendus (pp. 8-10); l'Estimation de l'impact (pp. 10-12), les Résultats attendus et des indicateurs de progrès (p. 12), les Étapes de mise en œuvre (pp. Procédures 12-13), le Rapport et le suivi (pp. 13-14).

Même dans le premier paragraphe de la stratégie est soulignée l'importance d'approche intégrationniste («La santé dans toutes les politiques») en réalisation pratique de la stratégie nationale. Entre autres choses, a énuméré les documents suivants, qui ont servi comme une base pour l'élaboration de cette stratégie: Programme gouvernemental d'action 2005-2009 „La modernisation du pays - bien-être du peuple”, Programme de la Croissance économique et de réduction de la pauvreté (SCERS), Programme Nationale «Le village de la Moldavie» et le Plan d'action Moldavie - UE. La référence au dernier document encore une fois nous démontre la présence d'une dimension internationale aussi

que d'un aspect pro-européen dans la réforme du système de santé actuel en Moldavie. L'application d'expérience internationale (stratégie internationale de santé „coopération internationale”) laquelle est au sein de cette stratégie nationale est accentué dans la section 4 du document, en soulignant la contribution conceptuelle des documents de base de l'Organisation Mondiale de la Santé, du Directeur Général de Santé et des Consommateurs de la Commission Européenne, du Directeur de Santé, d'Alimentation et de Population de la Banque Mondiale. Les idées clés, qui met en évidence les directions principales de l'activité en réformation du système actuel de santé comprennent: l'amélioration de santé populationnelle et l'accès égal en minimisant les risques financiers aux bénéficiaires des services de santé avec une qualité accrue des soins dispensés. La coopération internationale à un niveau pratique est réalisée à travers des projets d'investissement dans le système de santé, mais les réformes du système de santé sont pris en charge par la disponibilité des organisations internationales à fournir une assistance financière et technique (analyse SWOT, p. 3).

Il convient également de mentionner l'importance de la collaboration avec les ONG travaillant dans la médecine et lesquelles sont axés sur la résolution de divers problèmes médicaux et sociaux. Leurs ressources peuvent être utilisées dans divers programmes de partenariat. Cette approche reflète la volonté des dirigeants du système de santé à mettre en œuvre une stratégie de santé pratique internationale – „diversification” (analyse SWOT, p. 3).

Par la suite sont énumérés les principaux facteurs de mortalité et de morbidité dans la République de Moldova, aussi que est souligné la stabilisation ou l'amélioration des indicateurs épidémiologiques et les indicateurs de santé publique par rapport à 90 années du vingtième siècle – la période où il y avait leurs détérioration continue. Il a noté le caractère ambigu de la situation épidémiologique en Moldavie, avec la fréquence simultanément augmentée des causes de la mortalité et la morbidité caractéristique des pays développés (par exemple, le cancer, les maladies cardiovasculaires) et ceux des pays en développement (par exemple, les pathologies infectieuses). Ainsi, la mise en œuvre directe d'expérience des pays de l'UE en développement de leurs systèmes de santé seront insuffisantes pour la réalisation des objectifs proposés.

Dans la Stratégie analysée est nommé l'effet positif de la diversification du financement du système de santé, réalisé après l'emploi des assurances obligatoires de santé depuis 2004. Ainsi, en 2006 le financement du secteur de santé a été

faite dans le volume d'environ 4,8% du PIB et les assurances obligatoires de santé a couvert environ 77% de la population. Après la réforme réalisée est important de souligner l'accessibilité accrue des services médicaux pour la population. Les assurances de santé de moins de 50% de la population en âge de travail (25-44 ans) indiquent l'existence des problèmes dans la popularisation du nouveau système de financement du système de santé. Chez les unités d'assistance primaire la limitation de l'autonomie des médecins de famille prévient l'amélioration de la qualité et l'élargissement du spectre des services médicaux fournis. L'importance de la diversification supplémentaire du financement du système de santé est démontré aux points 23 à 33 (p. 5). Il a souligné le rôle de la concurrence et la croissance relative de compétitivité entre les différentes institutions médicales. Accroître les investissements relatifs à la santé versus au traitement des maladies est un reflet clair de l'évolution universelle de la santé publique. Au cadre de la stratégie analysée est proposé un certain nombre de mesures concrètes qui pourraient améliorer la situation financière de la santé publique par la diversification de l'accumulation et la distribution des fonds collectés (62-64 points).

Réduction significative, de 2 fois, du nombre de lits dans le réseau hospitalier n'a pas été compensée par une augmentation correspondante de l'utilisation de ces lits – la fait qui s'explique par le déficit de la diversification des services médicaux fournis (l'externalisation des services hospitaliers non-médicaux, transformation des lits hospitaliers en lits d'assistance à long terme pour les patients somatiques avec les pathologies chroniques) et la modernisation technologique des équipements de diagnostic et traitement. L'efficacité de la fonction du système de santé est surmenée par un efflux considérable des infirmières – le pourcentage reste bien en dessous de la moyenne européenne. L'analyse SWOT (pp. 3-4) a déterminé les problèmes d'infrastructure physique et informationnelle, la distorsion du volume des services médicales fournis entre les villes et villages sont classés parmi les faiblesses du système actuel de santé. Faisabilité de résoudre ces problèmes dépend de l'efficacité de la modernisation technologique du système de santé. Ainsi, est souligné l'importance de la modernisation du réseau d'information existant. Les paragraphes 65 à 67 du document analysé aborde la question de la diversification des services médicaux accordées à population aussi que la définition des domaines d'importance majeure (par exemple, la santé maternelle et infantile, la santé mentale, etc.).

Bien que l'absence des recherches fondamentales des facteurs de risque pour les maladies chroniques



nontransmissible (analyse SWOT, p. 4) est classé parmi les faiblesses du système de santé actuel, le document analysé ne comporte aucun plan d'action concrets visant à la mise en œuvre pratique de la stratégie internationale de santé tels que la «justification scientifique». Rôle réel de l'Académie des sciences comme mentionné dans le document est analysé uniquement dans l'introduction et reste si peu clair. Dans la section «Gestion du système de santé» (p. 4) a souligné l'importance de mettre à jour le système du suivi et de l'évaluation dynamique des indicateurs médicaux aussi que de santé, cependant, cette stratégie n'est pas présentée assez clairement dans le document étudié. Du point de vue conceptuel cette actualisation nécessite la mise en œuvre des stratégies de santé internationales, telles que la standardisation, la quantification et la justification scientifique. Considérant un ensemble d'indicateurs de santé développés par l'Union Européenne c'est une idée logique d'accepter et d'appliquer ces indicateurs en Moldavie, en particulier en tenant compte des orientations nationales pro-européennes.

Système national de santé tend à être réformé dans le sens recommandé par l'OMS, ce qui signifie focaliser l'attention sur le patient afin d'assurer un rapport maximal bénéfice / risque (p. 5). Dans le même temps, le rôle essentiel de l'éducation sanitaire, la stratégie internationale de santé bien connue, est limitée à brève mention comme la nécessité d'une participation plus active des personnes dans le processus décisionnel au paragraphe 22 du document analysé (pp. 4-5). En chapitres consacrés à fourniture des services de santé aussi que à gestion des ressources (paragraphe 35-47, pp. 5-7) sont énumérés les problèmes les plus importants du système national de santé. Résumant des informations présentées, les problèmes rapportés dans le document analysé se réfèrent à l'hétérogénéité de la distribution des ressources humaines, d'équipement médical, de la charge de travail, de la qualité des services fournis et des investissements en santé par rapport à la population desservie en territoire. En attendant, ne sont pas mentionnés les stratégies générales comme la quantification et la standardisation, qui permettraient une rémunération adéquate du travail accompli et de même d'augmenter la qualité des services fournis.

Au niveau de la formulation des objectifs et de même des mesures spécifiques, nécessaires pour leur réalisation, dans la Stratégie nationale de développement du système de santé pour les années 2008 - 2017 a révélé les cibles auxquelles correspondent aux stratégies internationales de santé suivantes: directement – l'approche intégrationniste (articles 49b, 49c, 49d et 57-59), la standardisation (article

49f, 57 et 61) et l'éducation sanitaire (article 49e et 60), tangentielle – la quantification (article 49b et 57) et la modernisation technologique (article 49c et 58).

Un pas important en élaboration de tel type de document en Moldavie est la présentation concrétisée de l'impact financier et non financier attendu après l'emploi de la Stratégie nationale de développement du système de santé au parcours 2008 - 2017. Pour évaluer l'impact non-financier de la stratégie proposée est utilisé un ensemble des indicateurs de santé, qui coïncident avec les objectifs principaux de la Politique nationale de santé: les indicateurs de base de l'état de santé populationnelle, l'équité et l'accessibilité des services de santé pour tous les citoyens, la protection financière de population contre les conséquences des maladies, l'efficacité accrue du système de santé en fournissant des services médicaux, la qualité plus élevée des services de santé fournis, la transparence et de même la réactivité du système de santé, le financement du système de santé, les ressources du système de santé et la consommation de service de santé. Bien que l'introduction de ces indicateurs est un pas bienvenue, il n'est pas clair soutien conceptuel pour l'attribution de certains de ces indicateurs à l'un ou l'autre groupe. Un part d'indicateurs proposés ayant théoriquement parfait, peut être mis en pratique seulement avec des difficultés importantes. Le caractère réel de ces difficultés se manifestent lors de l'examen des points 72 et 73 de la Stratégie: des références spécifiques ne sont présentés que sur les indicateurs de base de la santé. Cependant, nous concluons que le paragraphe 71 du document analysé démontrent clairement l'engagement des auteurs à la stratégie internationale générale de santé, connue comme „quantification”.

### Conclusion

En conclusion, dans le texte de la Stratégie Nationale de Développement du Système de Santé au cours des années 2008-2017 nous pouvons identifier un nombre des points forts et faibles. Dans le document cité une grande importance est attribuée à la coopération internationale et à l'approche intégrationniste vis-à-vis des problèmes de santé. Il a reconnu la nécessité de la diversification dans le financement du système de santé aussi que l'élargissement du spectre et de la nature des services médicaux fournis. Pendant ce temps, bien que les références à ces stratégies importantes telles que la standardisation, la quantification, l'éducation sanitaire et la justification scientifique sont directes au niveau des objectifs, ils deviennent tangentielle au niveau des recommandations. La modernisation technologique aussi n'est pas présentée comme une

option stratégique même si son absence est classé parmi les faiblesses du système actuel de santé.

#### Référence

1. Strategia Națională de Dezvoltare a Sistemului de Sănătate în perioada 2008-2017.

#### Rezumat

Din punct de vedere conceptual putem numi un număr de puncte forte și slabe în Strategia Națională de Dezvoltare a Sistemului de Sănătate în perioada anilor 2008-2017. Importanța deosebită în documentul citat este atribuită colaborării internaționale și abordării integraționiste. Este recunoscută necesitatea diversificării în finanțarea sistemului de sănătate, precum și în spectrul și caracterul serviciilor medicale acordate. În același timp, referințe la astfel de strategii importante ca standardizare, cuantificare, educație pentru sănătate și fundamentare științifică fiind directe la nivelul obiectivelor devin tangențiale la nivelul recomandărilor. Modernizarea tehnologică la fel nu este prezentată în calitate de o opțiune strategică, cu toate că lipsa ei este menționată printre punctele slabe ale sistemului actual de sănătate.

#### Summary

While analysing the National Strategy of the Health Care System Development in the Republic of Moldova (2008-2017) as conception we can indicate several stronger and weaker points. In the analysed document the great importance is attributed to the international collaboration and to the „health in all” approach. It is surely acknowledged the need in diversification of both the health system financing and the spectrum and of the provided medical services. In the same time such important health care strategies as standardization, quantification, health education, evidence based medicine application are directly presented among the objectives but become only vaguely mentioned among recommendations. Technological modernization is also not presented as a strategic option, although its absence is mentioned among the weaker points of the national health care system.

#### Резюме

С концептуальной точки зрения мы можем отметить сильные и слабые стороны Национальной Стратегии Развития Системы Здравоохранения в Республике Молдова (2008-2017). Значительное внимание в изученном документе уделено международному сотрудничеству и холистическому подходу. Признаётся необходимость диверсификации источников финансирования системы здравоохра-

нения, как и расширение спектра и характера оказываемых медицинских услуг. В то же время, хотя на уровне целполагания и имеются прямые ссылки на такие важные стратегии как стандартизация, квантификация, санитарное просвещение, упоминание этих стратегий становится тангенциальным на уровне рекомендаций. Технологическая модернизация также не представлена в качестве стратегической возможности, хотя данная проблема перечисляется ряду недостатков современной системы здравоохранения,

## РОЛЬ СОВЕТА ЕВРОПЫ В ЗАЩИТЕ ПРАВ ПАЦИЕНТА

*Николае Фрунза*, к.м.н., генеральный вице-директор по стратегическому планированию и медицинскому менеджменту

Республиканской Клинической Больницы, специалист в области социальной медицины,

*Петру Ченойда*, к.м.н., м.м.о. ОМСУ Республиканская Клиническая Больница

**Введение.** Цели ЕС в соответствии с Лиссабонским договором [1] включают в себя обеспечение высокого уровня защиты окружающей среды и социальной защиты, связанные с ростом солидарности, обеспечением высокого качества и безопасности продуктов и услуг, равенства в доступе к высококачественным услугам, в том числе и медицинским. Как будет показано в дальнейшем, продвижение этих принципов стояло в основе деятельности Совета Европы в области охраны здравоохранения. На протяжении всей своей истории Совет Европы участвовал во внедрение целого ряда концептуальных основ современной медицинской деятельности, в том числе в развитии целого комплекса мер, направленных на решение конкретных проблем здравоохранения. Основными направлениями деятельности Совета Европы являются: создание интерфейса между состоянием здоровья и правами человека, обеспечение равенства граждан в доступе к услугам системы здравоохранения, продвижение политики повышения качества и увеличения безопасности медицинской помощи, выработка и развитие принципов «медицины участия» [2]. Применение этих принципов в практической врачебной деятельности приближает местную систему здраво-

охранения к европейским нормам, что является важным шагом в реализации европейской интеграции Республики Молдова.

**Материал и методы.** Был проведен анализ специальной литературы с целью выяснения роли Совета Европы в обеспечении прав пациента при проведении диагностических и лечебных медицинских мероприятий.

**Результаты.** Участие пациента в процессе оценки качества и его уровень удовлетворённости диагностикой и лечением является критическим для повышения качества оказываемых медицинских услуг. Европейское региональное бюро ВОЗ опубликовало декларацию «Права пациента в Европе», которая была поддержана Рекомендацией № R (2005) 5 Совета Европы, которая требует обеспечение участия пациента или представителей гражданского общества в процесс принятия решений в медицине. Качество первичной медицинской помощи в 16 европейских странах было оценено с помощью анкетирования 25000 больных в рамках Проекта Европы [3].

Рекомендуемые изменения в управление здравоохранением изложены в Рекомендации № R (97) 17 Совета Европы [4]. Она подчеркивает важность международного сотрудничества для успешного управления качеством медицинского обслуживания и реализации прав пациента. Участие в специальных сетевых программах, в том числе таких как «Биомед» и «ЕРОС», способствует оптимизации объёма и качества медицинского обслуживания. Проект «Изменение профессиональной практики», профинансированный Советом Европы и Европейской комиссией, внёс значительный вклад в изменение отношения врачей к вовлечению пациентов в процесс принятия решений, связанных с характером предоставляемых медицинских услуг, а также позволил значительно повысить их качество.

Деятельность Совета Европы также способствовала развитию сложных отношений между концепциями здоровья, прав человека, положениями этики и медицинской деонтологии. С методологической точки зрения, в документах Совета Европы выделяются три аспекта взаимодействия этих факторов. Стратегии и политика в области охраны здоровья, как прямое выражение деятельности органов государственной власти, несомненно влияют на реализацию прав человека. С другой стороны, нарушение прав человека влияет на физическое и / или психическое здоровье населения. Наконец, продвижение защиты здоровья в качестве стратегии системы здравоохранения является следствием защиты прав человека, так как она в

обязательном порядке включает в себя изменение социальных детерминант здоровья. Совет Европы продолжает играть ведущую роль в защите прав человека и, как результат, в продвижении защиты здоровья. Подход к решению данного вопроса в Конвенции о защите прав человека и основных свободах, а также во Всеобщей Декларации прав человека (1948) считался настолько исчерпывающим, что не было необходимости в составлении соответствующих глав в Римском и Парижском Договорах. В Хартии Европейского Союза по поводу основных прав человека, подписанной вместе с Амстердамским договором, ясно представлены тесные взаимоотношения между человеческими правами и здоровьем [4, 5, 6].

Основная роль в разработке и контроле за практическим осуществлением стратегий и общей политики в области здравоохранения принадлежит Европейскому Комитету по здоровью, который устанавливает теоретические критерии и определяет характер практической реализации предложенных стратегий в данной области. Его работа основана на принципах биоэтики: автономия, справедливость, милосердие и минимизация/избегание вреда, которые были предложены Бошампом и Чайлдрессом [7]. Этот подход дополняется анализом и комплексом действий, направленных на изменение социальных детерминант здоровья. В целом деятельность Совета Европы в области здравоохранения представляет собой успешную попытку юридической кодификации этих этических принципов.

Рекомендация Совета Европы № R (2000) 18 направлена на применение этих этических принципов как при предупреждении развития нарушений здоровья, так и в области стратегий, направленных на укрепление здоровья. Изменение акцентов было связано с повышением роли данного стратегического подхода, а их практическое воплощение связано с особым упором на такие мероприятия, как санитарное просвещение, изменения в законодательстве, изменения социальной политики, более широкое применение скрининга и разработка соответствующих законодательных инициатив в области экологии [8, 9].

Рекомендация Совета Европы № R (1994) 11 посвящена скринингу – группе методов раннего выявления хронических заболеваний, которые помогают предотвратить их развитие и / или прогрессию [10]. В соответствии с этой рекомендацией, процесс скрининга должен осуществляться путём применения методов с доказанной эффективностью, при соблюдении баланса между возможными выгодами и потенциальными недостатками

процесса скрининга, при условии обеспечения информированного согласия, конфиденциальности и защиты личных медицинских данных [11].

Практическая реализация выше упомянутых стратегий приводит к определённому конфликту между индивидуальной автономией пациента и патернализмом системы здравоохранения. В результате в повестке дня появились новые вопросы: оценка потребностей системы здравоохранения и отдельных медицинских служб, определение правильности распределения ресурсов, обоснование медицинского вмешательства, соблюдение соотношения стоимости и эффективности медицинского вмешательства к возможным выгодам и ожиданиям пациентов [8]. Предоставление медицинской помощи социально уязвимым группам может быть значительно затруднено, что автоматически приводит к нарушению права на здоровье этих людей.

Проблема защиты людей с психическими проблемами рассматривается в статьях 3 и 5 Европейской Конвенции по Правам Человека, а также в ряде рекомендаций Совета Европы: Рекомендация № R (83) 2, Рекомендация № R (90) 22 и Рекомендация № R (1994) 1235. Вопросы защиты инвалидов посвящена Рекомендация № R (1994) и Рекомендация № R (1999) 4 и 11 [10]. Право на здоровье слоёв населения, которые находятся в неблагоприятной экономической ситуации, рассматривается в Рекомендации № R (2001) 12. Рекомендация № R (98) 7 освещает этический аспект оказания медицинских услуг в учреждениях предварительного заключения и тюрьмах. Декларация по вопросам Здоровья, Достоинства и Правам Человека, принятая в Осло (2003), подчеркивает необходимость борьбы с неравенством в обеспечении права на здоровье на 3-х уровнях: государство (например, обеспечение доступа беженцев, нелегальных иммигрантов к медицинским услугам), рынок (например, обеспечение доступа малообеспеченных слоёв населения к медицинским услугам) и семья (например, защита психически больных).

Как уже было продемонстрировано в большом количестве исследований, высокий уровень соблюдения прав пациентов может быть достигнут за счет активного применения «медицины участия» (*participative/participatory medicine*), что и является одним из наиболее важных принципов, регулирующих деятельность Совета Европы в области медицины. Необходимость такой стратегии определяется весьма уязвимым положением пациента и возможной небезопасностью ряда медицинских вмешательств. Участие пациента в процессе принятия решений является единственно

правильным путем для обеспечения его высокой комплиантности (соблюдение рекомендаций врача), и в результате – успешного лечения [12].

С исторической точки зрения вопрос прав пациентов активно обсуждался начиная с '70-ых годов прошлого века, первоначально на заседаниях Европейского Комитета по Здравоохранению, а с '80-ых годов – на конференциях министров здравоохранения государств-членов Совета Европы. В результате международного сотрудничества были определены обязательства медицинского персонала по отношению к пациентам. Одновременно были выполнены первые положения о правах пациентов. В 1976 году Парламентской Ассамблеей были приняты Доклад и Рекомендация 779 о правах умирающих больных. В этих документах была подчеркнута необходимость уважения прав пациентов на свободу, достоинство и личную неприкосновенность, право на информацию, право на информированное согласие о предлагаемых лечебно-диагностических процедурах, научных и клинических исследованиях, от которых пациент имеет право отказаться в любой момент. В дальнейшем была создана Комиссия медицинских экспертов по правовым вопросам (1978), позже преобразованная в Объединенный Комитет (1982), действующий под эгидой Комитета по Вопросам Управления и Юридического Сотрудничества и Европейского Комитета по Здоровью [12, 13].

Участие пациента в принятии решений, касающихся диагностики и лечения его болезней, осуществляется как путем установления отношений взаимного сотрудничества с врачом, так и путем проведения соответствующего медицинского просвещения [Рекомендация № R (1980) 4]. На более высоком уровне пациенты и представители гражданского общества должны участвовать в разработке и практической реализации стратегий здравоохранения, в частности путем оказания влияния на распределение имеющихся ресурсов в системе здравоохранения [Рекомендация № R (2000) 5]. В существующих протоколах и гидах по лечению различных заболеваний участие пациента в процессе принятия решений прописывается максимально четко [14]. Поскольку в случае инфекционных заболеваний существует риск не только для болеющего человека, но и для окружающих, то выбор этически правильного поведения по отношению к таким больным является весьма сложной проблемой. В Рекомендации № R (1989) 14, которая содержит алгоритм юридического подхода к ВИЧ-инфицированным пациентам, упоминается «...применение мер диагностики и лечения, необходимых и приемлемых этически и юридиче-



ски, при обеспечении при этом конфиденциальности и недопущения дискриминации в отношении людей, инфицированных ВИЧ» [12].

Большое количество документов Совета Европы посвящено соблюдению баланса между неприкосновенностью частной жизни и различными аспектами здоровья. Необходимость уважения частной жизни упоминается в Рекомендации № R (1990) 8 о влиянии новых технологий на здравоохранение и в Рекомендации № R (74) 30, в котором рассматривается вопрос скрининга. Информированное согласие, конфиденциальность личных и медицинских данных, полученных при предоставлении медицинских услуг, особенности хранения медицинской информации рассматриваются в Рекомендации № R (89) 4, Рекомендации № R (96) 11 и Рекомендации № R (97) 23 о больничных системах информации [15, 16].

**Выводы.** Основные достижения Совета Европы в регламентации оказания медицинских услуг включают: обеспечение адекватности предоставляемых медицинских услуг, уважение прав пациентов на участие в процессе принятия решений, обеспечение соблюдения прав человека и приверженности высоким этическим принципам при оказании медицинских услуг (принцип справедливости и недискриминации в сфере здравоохранения, право на безотлагательное бесплатное лечение в экстренных ситуациях, соблюдение таких прав пациентов как право на свободу и на информирование, право на обеспечение адекватного лечения).

#### Bibliografie selectivă

1. Lisbon Strategy [http://europa.eu.int/comm/lisbon\\_strategy/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/lisbon_strategy/index_en.html)
2. Ross-van Dorp C. *Health and human rights interface – the role of the Council of Europe*. In: Health, ethics and human rights, Strasbourg Cedex, France, 2004, p. 13-24.
3. Thorsen T., Makela M. *Changing professional practice: theory and practice of clinical guidelines implementation*. DSI Rapport 99/05, Copenhagen, 1999.
4. Council of Europe Recommendation nr. R (97) 17 *The development and implementation of quality improvement systems (QIS) in health care*. Strasbourg: Council of Europe Publishing, 1998.
5. Magnusson G. *Health and human rights: a public health perspective*. In: Journal of Humanitarian medicine, 2002, II (1), p. 1-3.
6. British Medical Association. *The medical profession and human rights: handbook for a changing agenda*. Zed Books, London, 2001.
7. Beauchamp T., Childress J. *Principles of Biomedical Ethics*. 2nd ed., New York, Oxford University Press, 1983.
8. Garanis-Papadatos T. *Health, ethics and human rights*. In: Health, ethics and human rights. Strasbourg Cedex, France, 2004, p. 123-140.
9. Armstrong D., Humphrey C. *Health care, Sociology and Medical Ethics*. In: R. Gilton. Principles of Health Care Ethics, Chichester: J. Wiley and Sons, 1994.
10. Council of Europe Recommendation nr. R (1994) 11 *Screening as a tool of preventive medicine*. Strasbourg: Council of Europe Publishing, 1994.
11. Malm H. *Medical screening and the value of early detection*. In: Hastings Center Report, 1999, 29 (1), p. 26-37.
12. Abbing H. *Health, rights of the patient and patient participation*. In: Health, ethics and human rights. Strasbourg Cedex, France, 2004, p. 141-164.
13. Gevers S. *The right to health care*. In: European Journal of Health Law, 2004, 1, p. 299-304.
14. Fallberg L. *Patients' rights in Europe: where do we stand and where do we go?*. In: European Journal of Health Law, 2000, 7, p.1-3.
15. Leenen H. *Health law in twenty first century*. In: European Journal of Health Law, 1998, 5, p. 341-348.
16. Abbing H. *Rights of the patient in the European context, ten years and after*. In: European Journal of Health Law, 2004, 11, p. 7-15.

#### Rezumat

În baza revistei literaturii de specialitate a fost determinată importanța Consiliului Europei în crearea suportului juridic, logistic, precum și în implementarea ulterioară a măsurilor de protecție a drepturilor pacienților. Cele mai importante realizări ale Consiliului Europei în acest domeniu includ: asigurarea cu servicii medicale adecvate, promovarea dreptului pacientului la participare în procesul decizional, protecția drepturilor omului și respectarea principiilor etice înalte.

#### Summary

Special literature review permitted to determine the importance of the Council of Europe in legal framework creation as well as the following practical implementation of the measures oriented on the patients' health rights protection. The main achievements of the Council of Europe in this area include: provision of the adequate medical services, ensuring patient's right to participate in decisional process, securing of the human rights as well as adherence to the high ethic values.

#### Резюме

Изучение специальной литературы позволило продемонстрировать важность роли Совета Европы в юри-

дической разработке и последующем практическом внедрении мер защиты прав пациентов. Основные достижения Совета Европы в регламентации оказания медицинских услуг включают: обеспечение адекватности предоставляемых медицинских услуг, уважение прав пациентов на участие в процессе принятия решений, обеспечение соблюдения прав человека и приверженности высоким этическим принципам при оказании медицинских услуг.

## **ЭВОЛЮЦИЯ НЕПРЯМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В НАЧАЛЕ XXI ВЕКА**

*Николае Фрунза*, к.м.н., генеральный вице-директор по стратегическому планированию и медицинскому менеджменту РКБ, специалист в области социальной медицины,  
*Петру Чепойда*, к.м.н., м.м.о. ОМСУ Республиканская Клиническая Больница

**Введение.** Оценка эффективности работы национальных систем здравоохранения представляет собой значительную проблему на современном этапе развития социальной медицины. Различия климата, демографии, этнического и расового состава населения, объёма инвестиций в систему здравоохранения, уровня, а также образа жизни населения значительно влияют на огромное большинство эпидемиологических показателей, на параметры положительного и отрицательного здоровья. С другой стороны, как недостаточность данных, так и применение различных индикаторов здоровья населения являются особой проблемой в анализе изучаемого предмета. Высокая гетерогенность изучаемой среды снижает научную ценность сравнительного анализа деятельности систем здравоохранения различных государств. Перечисленные проблемы статистической обработки, отражающие особенности реально существующих массивов эпидемиологических данных, можно избежать путём использования комплексных или синтетических параметров, предоставленных странами с достаточно регулярной и эффективной отчётностью.

**Материал и методы.** Выбор Европейского

региона Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) для последующего анализа связан с географическим положением Республики Молдова, а также с регулярной отчётностью по исследованным показателям. Исследуемые страны – это 27 стран Европейского Союза (15 «старых» членов и 12 «новых»), 3 страны СНГ (Российская Федерация, Украина и Молдова) и 3 европейских государства, не входящих в Евросоюз (Исландия, Норвегия и Швейцария). Выбор 1999 и 2007 годов в качестве временных точек начала и окончания исследования связан с особенностью предоставления отчётности по изучаемым параметрам. Кроме того, изученный период характеризовался сходной экономической ситуацией для всех изучаемых стран (1998 – год российского дефолта, 2008 – год начала мировой рецессии).

В результате анализа специальной литературы были выбраны следующие синтетические показатели, которые позволяют опосредованно оценить относительную эффективность функционирования национальных систем здравоохранения: LE (Ожидаемая Продолжительность Жизни при Рождении), HDI (Индекс Человеческого Развития), HALE/HLE (Ожидаемая Продолжительность Здоровой Жизни), DALE (Ожидаемая Продолжительность Жизни без Инвалидности) и HLY (Годы Счастливой Жизни). Выбранные параметры характеризуют как количество, так и качество жизни населения. Информация по каждой стране была отобрана в соответствующих базах данных [12-15]. Статистический анализ был осуществлён с помощью программы "Statistica 7.0". Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты и обсуждение.** Индекс Человеческого Развития (HDI) является специальным статистическим параметром, который позволяет классифицировать страны по уровню их развития и измеряется в «единицах», будучи впервые применён в 1990 году. HDI был предложен Махбуб уль-Хаком и Лауреатом Нобелевской Премии по Экономике из Индии, Амартией Сенем. Главная идея этого параметра – это использование большого количества параметров для оценки уровня развития страны. Использование GDP per capita, даже после коррекции по паритету покупательной способности, является ограниченным ввиду того, что этот индекс не всегда отражает такие важные для ежедневной жизни характеристики как здоровье, свобода, удовлетворение от работы и отдыха.

HDI продвигает идею важности людей в качестве основного богатства страны, а правильность развития страны предусматривает способность её граждан прожить долгую, здоровую и творческую

жизнь, а не только накопление материального богатства. Данный индекс был раскритикован Р. Венховеном, автором концепции HLY, ввиду того что HDI не позволяет оценить эффективность потребления благ изучаемыми лицами [1, 2]. С 2010 года HDI отражает 3 аспекта (Здоровье, Образование, Стандарт жизни) и 4 параметра (Процент людей, оканчивающих школу; Ожидаемая продолжительность школьного обучения, Ожидаемая продолжительность жизни, Валовой национальный доход на душу населения). HDI рассчитывается по специальным формулам [3].

Ожидаемая Продолжительность Здоровой Жизни (Healthy Life Expectancy, HLE) рассчитывается по формуле:  $HLE = LE \text{ без } AL + LE AL_m + LE AL_s$ , где LE – Ожидаемая Продолжительность Жизни,  $AL_m$  – среднее, а  $AL_s$  – значительное ограничение деятельности [4]. Рассчитывается в годах. Ограничение деятельности оценивается по специальным опросникам [European Community Household Panel (ECHP) или EU-Statistics on Income and Living Conditions Survey (EU-SILC)] или оценивается исходя из эпидемиологических данных (разница между HALE и HLE) [5]. Данный индекс был введён для лучшей оценки процента работоспособного населения – «стратегия здоровой старости» [6].

Ожидаемая Продолжительность Жизни без Инвалидности (Disability-adjusted life expectancy (DFLE)) применялась в 90-ых – начале 2000-ых годов [7]. В последнее время чаще используется такой показатель как HALE/ HLE [8]. Индикатор DFLE рассчитывается с помощью параметров заболеваемости и смертности населения, исходя из ожидаемой продолжительности жизни [150] по методу Салливана. DALE позволяет сравнение между смертельными и несмертельными заболеваниями [8], используя модель “*person-trade-off*” от 0 (абсолютное здоровье) до 1 (смерть). В дальнейшем проводится гомогенизация по возрасту [7].

Показатель «Годы Счастливой Жизни» (Happy Life Years, HLY) измеряется в годах. Рассчитывается по формуле:  $HLY = LE \times HQ$ , где LE – ожидаемая продолжительность жизни в стране и HQ – коэффициент счастья (happiness quotient). В стандартной модели HQ определяется путём оценки удовлетворения жизнью по аналоговой шкале от 0 до 10 [9, 10]. Основная идея этого индикатора состоит в комбинировании оценки качества жизни и ожидаемой продолжительности жизни для оценки уровня социального благосостояния [10, 11].

Данные, представленные в таблице 1, пока-

зывают изменения таких параметров, как HDI, HLY, DALE, HALE и LE. В течение 1999-2007 годов значения HDI улучшились практически во всех проанализированных странах, а его средние значения возросли с  $0,88 \pm 0,012$  до  $0,91 \pm 0,011$  ( $p < 0,05$ ). Процент роста был выше в постсоветских странах – Рос. Федерация, Украина, Молдова ( $+4,49 \pm 0,78\%$ ;  $p < 0,01$ ) и в 12 государствах – новых членах ЕС ( $+3,83 \pm 0,35\%$ ). Рост HDI был ниже в странах «старых» членах ЕС ( $+1,85 \pm 0,27\%$ ) и европейских государствах, находящихся вне Евросоюза ( $+1,44 \pm 0,50\%$ ).

Также на протяжении анализируемого периода выросли значения HLY: от средних значений  $49,45 \pm 2,02$  года до  $51,96 \pm 1,73$  года ( $p < 0,05$ ). Наибольший рост этого индикатора был зарегистрирован в постсоветских странах ( $+25,04 \pm 4,27\%$ ), несколько меньший – в странах “новых членах” ЕС ( $+10,49 \pm 4,12\%$ ). Эти значения были выше ( $p < 0,01$ ), чем определённые в странах “старых членах” ЕС ( $+1,03 \pm 1,91\%$ ) и странах “не членах” ЕС ( $+5,09 \pm 3,32\%$ ). Данная динамика объясняется изначально очень низкими значениями изучаемых показателей в постсоветских государствах. В 1999 году HLY в постсоветских странах был равен  $28,73 \pm 1,81$  лет, для “новых членов” ЕС –  $42,69 \pm 2,82$  лет ( $p < 0,001$ ), для стран “старых членов” ЕС –  $56,63 \pm 1,04$  лет ( $p < 0,001$  по сравнению со странами «новыми членами» ЕС), а наибольшие значения были зарегистрированы в странах “не членах” ЕС (Швейцария, Норвегия, Исландия) –  $61,28 \pm 1,67$  лет ( $p < 0,05$  versus страны “старые члены” ЕС).

В 2007 году значения этого параметра в постсоветских странах достигли  $35,77 \pm 1,02$  лет, в странах “новых членах” ЕС –  $46,33 \pm 2,15$  лет ( $p < 0,001$ ), в государствах “старых членах” ЕС –  $57,24 \pm 1,55$  лет ( $p < 0,001$  versus «новые члены» ЕС), а наибольшие средние значения были определены в странах “не членах” ЕС (Швейцария, Норвегия, Исландия) –  $64,29 \pm 0,24$  лет ( $p < 0,05$  versus страны “старые члены” ЕС). Хотя относительный рост HLY был значительно выше в постсоветских странах и странах “новых членах” ЕС, дальнейший анализ показал значительную разницу между абсолютными значениями изученных групп. В случае HLE наибольший рост показателя был также достигнут в странах “новых членах” ЕС ( $+2,02 \pm 0,28\%$ ) и в постсоветских государствах ( $+2,27 \pm 0,59\%$ ) по сравнению со странами «старыми членами» ЕС ( $+1,87 \pm 1,23\%$ ) и «не членами» ЕС ( $+1,83 \pm 1,45\%$ ). Разница в динамике этого показателя не была статистически достоверна ( $p > 0,05$ ). В 1999 году была отмечена значительная



Таблица 1

**Изменения комплексных показателей здоровья населения  
в Европейском регионе ВОЗ в начале XXI века [12-15]**

Страна	HDI		HLY		HALE		DALE		LE	
	1999	2007	1999	2007	1999	2007	1999	2002	1999	2007
Австрия	0.94	0.951	61.09	53.37	71	72	71.6	71.4	78.32	80.74
Бельгия	0.943	0.948	56.76	57.52	71	72	71.65	71.1	77.86	79.12
Болгария	0.802	0.834	34.54	32.46	65	66	64.45	64.6	71.67	72.77
Кипр	0.898	0.912	53.85	54.06	68	70		67.6	78.15	80.44
Чехия	0.867	0.897	50.51	48.08	68	70	68	68.4	74.94	77.42
Дания	0.936	0.952	61.53	65.24	70	72	69.35	69.8	76.53	78.51
Эстония	0.833	0.871	38.41	47.28	64	66	63.1	64.1	70.6	74.34
Финляндия	0.938	0.954	59.32	64.27	71	72	70.45	71.1	77.64	80.04
Франция	0.94	0.955	52.07	57.20	72	73	73.1	72	79.02	81.48
Германия	0.931	0.94	57.33	54.62	72	73	70.45	71.8	78.1	79.86
Греция	0.905	0.947	49.22	49.68	71	72	72.55	71	78.12	80.13
Венгрия	0.843	0.877	37.12	37.86	65	66	64.15	64.9	71.12	74.23
Исландия	0.945	0.968	62.23	64.08	73	74	70.75	72.8	79.47	81.74
Ирландия	0.934	0.96	60.59	58.85	70	73	69.6	69.8	76.12	80.4
Италия	0.925	0.945	54.36	50.74	73	74	72.7	72.7	79.36	81.7
Латвия	0.817	0.863	33.19	39.87	63	64	62.15	62.8	70.02	71.2
Литва	0.83	0.869	32.61	42.58	63	63	64.05	63.3	71.82	72.05
Люксембург	0.929	0.956	60.00	61.12	72	73	71.1	71.5	78.64	79.69
Мальта	0.872	0.894	61.93	58.55	71	72	70.45	71	77.31	80.31
Голландия	0.949	0.958	59.67	62.21	71	73	72	71.2	78.1	81.53
Норвегия	0.96	0.968	58.03	64.76	72	73	71.7	72	78.53	80.75
Польша	0.852	0.875	43.68	49.34	66	67	66.2	65.8	73.17	75.45
Португалия	0.879	0.9	50.67	45.18	69	71	69.3	69.2	76.19	78.31
Молдова	0.679	0.719	26.85	34.29	60	61	61.5	59.8	67.63	69.42
Румыния	0.782	0.825	33.18	44.67	63	65	62.3	63.1	70.6	73.47
Рос. Федерация	0.781	0.806	32.34	37.74	58	60	61.25	58.6	66.01	66.67
Словакия	0.839	0.872	40.87	46.88	66	67	66.6	66.2	73.24	74.3
Словения	0.893	0.923	52.41	54.34	69	71	68.4	69.5	75.74	78.53
Испания	0.929	0.949	52.95	56.47	73	74	72.75	72.6	78.79	80.44
Швеция	0.952	0.958	58.85	66.25	73	74	73.05	73.3	79.63	81.19
Швейцария	0.945	0.955	63.58	64.01	73	75	72.5	73.2	79.97	82.17
Украина	0.753	0.786	27.00	35.29	59	60	63	59.2	68.18	68
Великобритания	0.929	0.942	55.12	55.82	71	72	71.7	70.6	77.52	79.86

*Примечания к таблице 1:* HDI – Индекс Человеческого Развития (Human Development Index); HLY – Годы Счастливой Жизни (Happy Life Years – расчёт согласно *Measure type 122D 10 step numeral Life Satisfaction* <http://worlddatabaseofhappiness.eur.nl/>); HLE/ HALE – Ожидаемая Продолжительность Здоровой Жизни (Healthy Life Expectancy); DALE – Ожидаемая Продолжительность Жизни без Инвалидности (Disability or Disease Adjusted Life Expectancy); LE – Ожидаемая Продолжительность Жизни на момент рождения (longevity). В случае отсутствия в изученных базах данных информации именно за указанный год использовались значения параметров за рядом расположенные года ( $\pm 1$  год).

разница в значениях HLE между постсоветскими странами ( $59 \pm 0,58$  лет), странами ”новыми членами” ЕС ( $65,92 \pm 0,75$  лет) ( $p < 0,001$ ), ”старыми членами” ЕС ( $71,33 \pm 0,30$  лет) и государствами ”не членами” ЕС ( $72,67 \pm 0,33$  лет) ( $p < 0,001$ ). Данная разница продолжала существовать и в 2007 году: постсоветские страны ( $60,33 \pm 0,33$  лет) versus ”новые члены” ЕС ( $67,25 \pm 0,83$ ) ( $p < 0,001$ ) versus страны ”старые члены” ЕС ( $72,67 \pm 0,23$ ) и ”не члены” ЕС ( $74,0 \pm 0,58$ ) ( $p < 0,001$ ).

Сравнивая с HLE динамика была обнаруже-

на при анализе ожидаемой продолжительности жизни при рождении. LE выросла больше всего в государствах ”новых членах” ЕС ( $+2,97 \pm 0,42\%$ ), странах ”старых членах” ЕС ( $+2,83 \pm 0,28\%$ ) и странах «не членах» ЕС ( $+2,81 \pm 0,03\%$ ) в сравнении с постсоветскими странами ( $+1,12 \pm 0,84\%$ ). Данная разница, однако, не была статистически достоверна ( $p > 0,05$ ). В 1999 году существовали значительные различия в LE между постсоветскими государствами ( $67,27 \pm 0,65$  лет) versus страны ”новые члены” ЕС ( $73,19 \pm 0,79$  лет) ( $p < 0,001$ ) versus

”старые члены” ЕС ( $78,00 \pm 0,28$  лет) и страны ”не члены” ЕС ( $79,32 \pm 0,42$  лет) ( $p < 0,001$ ). Данная разница отмечалась и в 2007 году: постсоветские страны ( $68,03 \pm 0,79$  лет) versus ”новые члены” ЕС ( $75,38 \pm 0,90$ ) ( $p < 0,001$ ) versus ”старые члены” ЕС ( $80,20 \pm 0,27$ ) и страны ”не члены” ЕС ( $81,53 \pm 0,42$ ) ( $p < 0,001$ ).

#### Выводы

Несмотря на то, что в период 1999-2007 годов в странах «новых членах» ЕС и постсоветских государствах непрямые показатели эффективности функционирования системы здравоохранения росли несколько быстрее чем в странах «Старой Европы», по состоянию на 2007 год сохранилась статистически достоверная разница между данными группами государств. Таким образом, можно заключить, что даже в экономически благоприятных условиях модель догоняющего развития, принятая бывшими странами социалистического лагеря, не позволяет достичь своих целей в течение исторически разумных сроков.

#### Библиография

1. Sagar A.D. *The Human Development Index: A Critical Review*. In: Ecological Economics, June, 1998, vol. 25, issue 3, p. 249-264.
2. Ul'Mahbub H. *Reflections on Human Development*. New York: Oxford University Press, 1995.
3. *United Nations Development Programme. 1999. Human Development Report 1999*. New York: Oxford University Press.
4. Robine J., Jagger C., Mathers C., Crimmins E., Suzman R. *Determining health expectancies*. Chichester: John Wiley & Sons, 2003.
5. Jagger C. *Health Expectancy Calculation by the Sullivan Method: A Practical Guide*. NUPRI Research Paper Series no 68, 1999.
6. Cox B., Van Oyen H., Camboi E. et al. *The reliability of the Minimum European Health Module*. In: International Journal of Public Health, 2009, 55-60, p. 57.
7. Mathers C., Sadana R., Salomon J., Murray C., Lopez A. *Healthy life expectancy in 191 countries, 1999. World Health Report 2000*. In: Lancet, 2001, 357; p. 1685-1691. [http://www.who.int/health-systems-performance/docs/articles/lancet\\_mathers.pdf](http://www.who.int/health-systems-performance/docs/articles/lancet_mathers.pdf)
8. *World health statistics 2009*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, France, 2009, 149 p. [http://www.who.int/entity/whosis/whostat/EN\\_WHS09\\_Full.pdf](http://www.who.int/entity/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf)
9. Veenhoven R. *Happy life expectancy. A comprehensive measure of quality-of-life*. In: Social Indicators Research, 1996, vol. 39, p. 1-58. <http://www2.eur.nl/fsw/research/veenhoven/Pub1990s/96b-full.pdf>
10. Prinz A., Bünger B. *Living in a material world: Happy Income and Happy Life Years*. CAWM – Discussion

Paper no 15, March 2009, Institute of Public Economics. [http://www.wiwi.uni-muenster.de/cawm/forschen/Download/Diskbeitraege/DP\\_15\\_Happy\\_Income\\_and\\_Happy\\_Life\\_Years.pdf](http://www.wiwi.uni-muenster.de/cawm/forschen/Download/Diskbeitraege/DP_15_Happy_Income_and_Happy_Life_Years.pdf).

11. Weidema B.P. *The integration of economic and social aspects in life cycle impact assessment*. [http://www.lca-net.com/files/lcm2005\\_paper.pdf](http://www.lca-net.com/files/lcm2005_paper.pdf).

12. European Health for All Database (HFA-DB) / Европейская база данных „Здоровье для всех” <http://data.euro.who.int/hfadb>.

13. Healthy life years indicator / Индикатор лет здоровой жизни <http://www.healthy-life-years.eu/index.php?c=hly&l=en&s=hly>.

14. Human Development Index / Индекс человеческого развития <http://hdr.undp.org/>.

15. World Database of Happiness. Continuous register of scientific research on subjective appreciation of life / Всемирная база данных счастья. Регистр научных исследований субъективной оценки качества жизни. <http://worlddatabaseofhappiness.eur.nl/>.

#### Rezumat

A fost efectuat un studiu retrospectiv al modificării dinamice a unor indicatori sintetici în perioada anilor 1999-2007 în 33 de țări ale Regiunii Europene a OMS. În cadrul studiului a fost demonstrat că indicatorii indirecti ai funcționării sistemelor naționale de sănătate din țările ex-sovietice s-au ameliorat mai mult în comparație cu cei din țările „Europei Vechi”, în anul 2007 a persistat diferența statistic veridică între aceste 2 grupuri de țări, care a existat în anul 1999.

#### Summary

There was performed a retrospective research of the dynamic modifications of several synthetic indices during 1999-2007 years in 33 countries of the European region of the WHO. This study demonstrated that nevertheless there was a bit higher increase of the indirect indices of the efficacy of the health care system in post-socialist countries comparing with “The Old Europe”, but, by the year 2007, the existed statistical difference between these 2 groups of countries has persisted.

#### Резюме

Было проведено ретроспективное исследование изменения нескольких синтетических показателей в период 1999-2007 годов в 33 странах Европейского региона ВОЗ. В ходе исследования было показано, что несмотря на более быстрый рост не прямых показателей эффективности функционирования системы здравоохранения в странах «новых членах» ЕС и постсоветских государствах, по состоянию на 2007 год сохранилась статистически достоверная разница между странами «Старой Европы» и государствами бывшего социалистического лагеря.

## EFECTUL LĂRGIRII UNIUNII EUROPENE ASUPRA UNOR INDICATORI DE SĂNĂTATE

*Petru Cepoia*, dr. în medicină, medic-nefropolog  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Crearea și lărgirea Uniunii Europene reprezintă un fenomen multidimensional. Un astfel de proces complex are atât consecințe pozitive, cât și negative. Fără nici un dubiu, sistemele naționale de sănătate ale țărilor-candidate suportă modificări semnificative în cadrul procesului de aderare statală la structurile comunitare. Evaluarea influenței procesului de aderare la Uniunea Europeană asupra indicatorilor de sănătate constituie scopul studiului efectuat.

**Material și metode.** Analiza influenței procesului de lărgire a Uniunii Europene asupra indicatorilor sănătății a fost efectuată prin cercetarea a 2 grupe de țări: statele care au devenit membri ai Uniunii Europene în anul 1995 (Suedia, Austria și Finlanda – 3 state) și cele, care au devenit membri comunitari în 2004 (Cehia, Slovacia, Slovenia, Polonia, Ungaria, Malta, Cipru, Letonia, Lituania și Estonia – 10 state). Indicatorii sănătății au fost studiați și comparați în 2 perioade de timp: în anul aderării și peste 5 ani după aderare (sau ultimele date accesibile în cazul ță-

rilor aderate la UE în 2004). Excluderea din analiza curentă a țărilor care au aderat la Comunitatea Europeană în anii 1970-1980 (Marea Britanie, Danemarca, Irlanda, Grecia, Spania și Portugalia) este cauzată de lipsa bazelor de date accesibile pentru mai mulți ani respectivi. În analiza statistică au fost utilizate următoarele baze de date cu acces liber: Baza de date OMS/Europa, reactualizată 02.09.2010; Baza de date europeană „Sănătate pentru toți” (HFA-DB); Baza de date a indicilor de mortalitate (MDB) [1-3]. Am selectat 20 de indicatori ai sănătății, care caracterizează diferite aspecte ale funcționării sistemelor naționale de sănătate ale țărilor aderate la Uniunea Europeană. Cercetarea a fost efectuată prin intermediul programului „Statistica 7”, fiind utilizate metodele statisticii de bază și metoda „ANOVA-Kendall”.

**Rezultate și discuții.** Marea majoritate a indicatorilor studiați au cunoscut o evoluție pozitivă certă, după cum demonstrează tabelele 1-4.

Indicatorul LE (longevitate) a avut valorile medii pentru țările citate egale cu 75,62±0,80 ani în anul aderării și 76,51±0,87 ani la 5 ani după aderare ( $p < 0,05$  în analiza „ANOVA-Kendall”). Indicatorul RL65 (reducerea longevității prin deces înainte de 65 de ani) la fel s-a ameliorat statistic semnificativ, fiind într-o reducere continuă de la 6,14±0,55 ani la momentul aderării la structurile comunitare la 5,92±0,55 cu 5 ani mai târziu. Indicatorul de sănătate PD 5 (probabilitatea de deces în vârstă de până la 5 ani la 1000

Tabelul 1

*Analiza evoluției indicatorilor de sănătate după aderarea  
la Uniunea Europeană – 1*

Țara	LE		RL65		PD5		RMP		RDM	
	0	f	0	f	0	f	0	f	0	f
Austria	77.12	78.66	5.33	4.75	6.69	5.73	4.4	3.87	1.13	2.56
Finlanda	76.75	77.88	5.31	5.03	4.97	4.32	4.18	3.67	1.59	5.29
Suedia	79.07	79.92	4.1	3.76	4.71	3.91	4.34	4.68	3.87	4.42
Cipru	79.51	80.44	3.57	3.3	3.28	3.62	IR	IR	IR	11.45
Cehia	75.96	77.42	5.25	4.93	4.58	3.51	3.58	2.93	8.19	5.85
Estonia	72.29	74.34	8.65	7.52	7.76	6.1	5.16	4.26	28.59	IR
Ungaria	73.03	74.23	7.64	7.19	7.74	6.51	4.8	4.32	4.2	17.15
Letonia	71.26	71.2	9.19	9.34	11.33	10.31	7.8	6.29	9.83	12.52
Lituania	72.01	72.05	9.07	9.21	9.57	6.34	5.08	4.66	16.44	8.56
Malta	79.43	80.31	3.52	3.97	7.86	9.59	5.91	6.91	IR	23.82
Polonia	74.99	75.45	6.63	6.68	7.82	7.01	5.63	4.89	7.3	2.84
Slovacia	74.38	74.3	6.24	6.29	8.64	8.61	5.82	5.35	5.58	3.49
Slovenia	77.32	78.53	5.31	4.93	4.65	3.77	4.16	3.81	11.23	15.14

*Notă 1:* indicele „0” înseamnă valorile indicatorului la momentul aderării la CE/EU; indicele „f” înseamnă valorile indicatorului peste 5 ani după aderare la CE/EU. IR – irelevant (absența datelor pentru perioada dată).

*Notă 2:* LE – longevitate; RL 65 – reducerea longevității prin deces înainte de 65 de ani; PD 5 – probabilitatea de deces în vârstă de până la 5 ani la 1000 de nașteri cu făt viu; RMP – rata de mortalitate perinatală la 1000 de nașteri; RDM – rata deceselor materne la 100.000 de nașteri.

Tabelul 2

**Analiza evoluției indicatorilor de sănătate după aderarea  
la Uniunea Europeană – 2**

Țara	RMCV64		RMCV		RMN		RMIRA		RMBD	
	0	f	0	f	0	f	0	f	0	f
Austria	66.76	53.33	369.3	315.25	188.86	174.19	2.65	1.26	0	0.24
Finlanda	73.39	62.24	353.96	291.81	162.97	151.89	0.92	1.04	0.61	0.69
Suedia	49.77	40.35	295.93	255.3	161.29	157.05	0.72	0.66	0.35	0
Cipru	47.7	38.48	241.37	219.93	123.37	120.47	0	0	0	0
Cehia	75.21	63.93	430.53	355.6	230.01	200.87	1.9	2.43	0.84	0.53
Estonia	133.97	113.99	515.38	451.42	198.08	190.33	4.55	1.26	IR	0
Ungaria	118.89	108.84	486.95	428.59	260.77	241.73	5.34	1.45	0.42	0.62
Letonia	170.34	182.72	578.07	565.98	193.21	193.58	3.96	4.35	0	1.9
Lituania	136.43	135.11	540.09	520.12	195.89	194.96	9.83	4.23	1.98	1.25
Malta	33.51	42.13	255.38	214.1	151.82	152.52	0	5.03	IR	0
Polonia	91.8	86.97	397.03	365.49	213.98	208.72	4.27	4.01	0.06	0.32
Slovacia	96.5	96.81	501.04	508.68	207.71	208.32	14.82	15.29	0.76	0.39
Slovenia	51.56	42.37	276.99	259.15	198.81	202.45	1.14	2.04	1.12	0

Nota 1: indicele „0” înseamnă valorile indicatorului la momentul aderării la CE/EU; indicele „f” înseamnă valorile indicatorului peste 5 ani după aderare. IR – irelevant (absența datelor pentru perioada dată).

Nota 2: RMCV64 – rata de mortalitate cardiovasculară în vârstă 0-64 de ani la 100.000 locuitori; RMCV – rata de mortalitate cardiovasculară la 100.000; RMN – rata de mortalitate din cauza neoplaziilor la 100.000; RMIRA – rata de mortalitate cauzată de infecțiile respiratorii acute (pneumonie, gripă) în vârstă până la 5 ani la 100.000; RMBD – rata de mortalitate cauzată de bolile diareice în vârstă până la 5 ani la 100.000 populație.

Tabelul 3

**Analiza evoluției indicatorilor de sănătate după aderarea  
la Uniunea Europeană – 3**

Țara	RMT		RMA		RMI		RMAL		RMF	
	0	f	0	f	0	f	0	f	0	f
Austria	0.85	0.72	54.27	47.56	1.88	2.53	108.7	75.17	291.07	260.74
Finlanda	2.08	1.76	79.12	70.55	6.27	5.67	121.36	90.37	351.49	293.14
Suedia	0.84	0.41	40.27	37.07	5.31	6.41	64.41	49.99	264.03	228.14
Cipru	0.38	0.11	41.23	35.46	5.77	7.08	49.48	43.2	163.74	160.62
Cehia	0.54	0.4	60.73	50.12	2.7	6.63	84.83	74.86	345.77	320.84
Estonia	6.97	3.52	124.43	92.74	10.66	8.12	162.08	134.87	474.31	363.67
Ungaria	2.45	1.53	76.86	60.9	4.11	3.32	143.49	118.29	477.85	431.54
Letonia	7.31	5.76	129.37	115.19	11.78	11.51	153.49	147.47	538.3	513.93
Lituania	8.59	9.76	142.87	134.02	12.45	14.77	172.97	182.27	531.64	511.24
Malta	0.23	0.12	27.61	27.12	2.98	2.67	35.87	37.51	253.18	220.13
Polonia	2.05	1.8	62.14	59.77	5.52	5.35	88.32	89.32	289.96	265.54
Slovacia	0.93	0.87	55.21	55.84	4.11	4.08	87.85	90.55	427.31	414.12
Slovenia	0.53	1.02	65.15	65.86	4.04	5.73	103.98	101.18	226.69	191.22

Nota 1: indicele „0” înseamnă valorile indicatorului la momentul aderării la CE/EU; indicele „f” înseamnă valorile indicatorului peste 5 ani după aderare la CE/UE. IR – irelevant (absența datelor pentru perioada respectivă).

Nota 2: RMT – rata de mortalitate din cauza tuberculozei la 100.000 locuitori; RMA – rata de mortalitate din cauza intoxicației sau traumatismului extern la 100.000; RMI – rata de mortalitate datorată maladiilor infecțioase și parazitare la 100.000; RMAL – mortalitatea cauzată de consumul cronic de alcool la 100.000; RMF – mortalitatea cauzată de fumat la 100.000 populație.



de nașteri cu făt viu) a suportat cele mai mari modificări în perioada de preaderare. În timpul implementării procedurii respectiv de coordonare (Capitolele 13 și 23), s-a înregistrat o reducere statistic semnificativă de la valorile  $6,89 \pm 0,65$  în anul aderării până la  $6,1 \pm 0,64$  la 5 ani după aderare la Uniunea Europeană ( $p < 0,01$ ). Următorul indicator, RMP (rata de mortalitate perinatală la 1000 de nașteri), s-a redus statistic considerabil de la valorile  $5,07 \pm 0,32$  până la valorile medii de  $4,64 \pm 0,32$  ( $p < 0,01$ ). Indicatorul RDM (rata deceselor materne la 100.000 de nașteri) a crescut statistic nesemnificativ – de la  $8,9 \pm 2,39$  ( $p < 0,05$ ) până la  $9,42 \pm 1,93$  ( $p > 0,05$ ) (tabelul 1).

Optimizarea activității sistemului de sănătate, precum și implementarea strategiei „health in all policies” au condus la reducerea indicatorului RMCV64 (rata de mortalitate cardiovasculară în vârstă 0-64 de ani la 100.000 locuitori) de la  $88,14 \pm 11,46$  la momentul aderării până la  $82,10 \pm 12,22$  ( $p < 0,01$ ). Un alt indicator important, RMCV (rata de mortalitate cardiovasculară la 100.000 populație), s-a redus statistic semnificativ – de la  $403,23 \pm 31,86$  la momentul aderării la structurile comunitare până la  $365,49 \pm 33,16$  peste 5 ani după aderare ( $p < 0,01$ ). Rata de mortalitate din cauza neoplaziilor (RMN) la 100.000 s-a redus de la  $191,29 \pm 9,84$  în anul aderării până la  $184,39 \pm 8,87$  ( $p < 0,05$ ) peste 5 ani după aderare la UE. Indicatorul RMIRA (rata de mortalitate cauzată de infecțiile respiratorii acute (pneumonie, gripă) în vârstă până la 5 ani la 100.000 locuitori) s-a micșorat de la  $3,85 \pm 1,19$  la momentul aderării până la  $3,31 \pm 1,09$  ( $p > 0,05$ ).

RMBD (rata de mortalitate cauzată de bolile diareice în vârstă până la 5 ani la 100.000), RMT (rata de mortalitate de tuberculoză la 100.000 locuitori) au cunoscut o evoluție similară cu indicatorul precedent (tabelul 2).

Indicatorul RMA (rata de mortalitate din cauza intoxicației sau traumatismului extern la 100.000 locuitori) s-a redus de la valorile medii  $73,79 \pm 10,09$  în anul aderării până la  $65,55 \pm 8,7$  la 5 ani după aderare. Indicatorul RMI (rata de mortalitate din cauza maladiilor infecțioase și parazitare la 100.000) nu s-a modificat statistic veridic. Evoluție pozitivă s-a observat în modificările indicatorului RMAL (mortalitatea cauzată de consumul cronic de alcool la 100.000): valorile lui medii s-au coborât de la  $105,91 \pm 12,0$  la momentul aderării la Uniunea Europeană până la  $95,0 \pm 11,72$ . Indicatorul RMF (mortalitatea cauzată de fumat la 100.000 locuitori) la fel s-a redus – de la  $356,56 \pm 33,91$  până la  $321,14 \pm 32,52$  (tabelul 3).

Indicatorul RMNC (rata de mortalitate din cauze necunoscute în vârstă de 0-64 de ani la 100.000) nu s-a schimbat statistic veridic pe parcursul perioadei analizate. Indicatorul IHB (incidența hepatitei virale B la 100.000) s-a micșorat de la  $3,67 \pm 0,78$  la momentul aderării până la  $2,57 \pm 0,45$  peste 5 ani după aderare ( $p < 0,01$ ). IM (incidența malariei la 100.000) a scăzut statistic semnificativ de la valorile medii  $0,36 \pm 0,14$  la momentul aderării până la  $0,35 \pm 0,12$  peste 5 ani. Reducerea indicatorului AV (numărul de avorturi la 1000 nașteri cu făt viu) de la  $338,0 \pm 66,0$  în anul aderării la structurile comunitare până la  $264,86 \pm 46,85$

Tabelul 4

**Analiza evoluției indicatorilor de sănătate după aderarea la Uniunea Europeană – 4**

Țara	RMNC		IHA		IHB		IM		AV	
	0	f	0	f	0	f	0	f	0	f
Austria	1.74	1.36	4.73	2.74	2.6	3.26	1.01	0.76	IR	IR
Finlanda	0.53	2.9	3.21	0.99	2.19	4.62	0.55	0.73	156.53	192.66
Suedia	4.9	8.64	6.8	1.71	3.33	2.54	1.82	1.49	304.29	342.54
Cipru	50.99	24.33	0.68	0.48	1.49	1.55	0.14	0.12	282.34	215.44
Cehia	5.65	10.63	0.69	15.81	3.84	2.93	0.14	0.19	720.48	525.33
Estonia	12.57	8.45	1.26	0.97	9.41	3.95	0.15	0	552.25	444.67
Ungaria	0.94	0.84	3.77	1.67	1.3	0.88	0.07	0.05	674.18	434.92
Letonia	11.57	12.9	2.98	124.27	9.25	6.18	0.17	0.17	349.91	257.55
Lituania	11.07	15.83	0.81	0.6	5.44	2.68	0.15	0.09	0	0
Malta	2.07	5.32	0	0.97	1.5	0.97	0	0.73	0.54	0.83
Polonia	39.58	42.7	0.25	0.1	4.11	0.95	0.08	0.06	373.51	321.69
Slovacia	10.39	11.78	11.25	13.8	2.06	2.07	0.07	0.04	359.68	227.33
Slovenia	22.91	9.29	1	0.83	1.15	0.83	0.35	0.15	282.34	215.44

Nota 1: indicele „0” înseamnă valorile indicatorului la momentul aderării la CE/EU; indicele „f” – valorile indicatorului peste 5 ani după aderare. IR – irelevant (absența datelor pentru perioada dată).

Nota 2: RMNC – rata de mortalitate din cauze necunoscute în vârstă de 0-64 de ani la 100.000 locuitori; IHA – incidența hepatitei virale A la 100.000; IHB – incidența hepatitei virale B la 100.000; IM – incidența malariei la 100.000; AV – numărul de avorturi la 1000 nașteri cu făt viu.



( $p < 0,001$ ) demonstrează clar eficacitatea strategiei comunitare de planificare a familiei (tabelul 4).

**Concluzii.** Studiul efectuat a demonstrat că procesul aderării la Uniunea Europeană este asociat cu ameliorarea atât a indicatorilor de bază, cât și a celor derivați de sănătate în țările-candidate. Analiza modificărilor indicatorilor de sănătate, care au fost selectați pentru a reflecta influența implementării strategiilor generale internaționale de sănătate la nivel comunitar, a demonstrat că aplicarea acestor strategii facilitează statistic semnificativ succesul politicii de sănătate promovate.

#### Bibliografie selectivă

1. Baza de date OMS/Europa, reactualizată 02.09.2010 <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/who-europe-databases-updated-with-new-data>
2. Baza de date europeană „Sănătate pentru toți” (HFA-DB) <http://data.euro.who.int/hfadb>
3. Baza de date a indicilor de mortalitate (MDB): <http://data.euro.who.int/hfamdb/>

#### Rezumat

S-a efectuat un studiu comparativ al modificărilor pe care le-au suportat 20 de indicatori ai sănătății în 13 țări-candidate în anul aderării la structurile comunitare, în comparație cu perioada de 5 ani după aderare. Analiza statistică efectuată a evidențiat faptul că aderarea statelor-candidate la Comunitatea Europeană/ Uniunea Europeană a fost asociată cu o ameliorare statistic semnificativă a majorității indicatorilor studiați. Dinamica pozitivă a fost, în special, importantă în cazul maladiilor transmisibile, condiționate de mediu și stilul de viață, al mortalității cauzate de bolile cardiovasculare. De asemenea, au fost obținute

succese importante în managementul suferințelor copiilor cu vârsta până la 5 ani.

#### Summary

There was performed a comparative study of the modifications of 20 health care indices from 13 candidates to member states beginning from the year of accession till 5 years after the association to communitarian structures. Statistical analysis confirmed that the adherence to the European Community/ European Union is associated with statistically significant amelioration of the majority of the studied indices. Positive dynamics was especially important in case of transmissible diseases, environmentally and life-style-caused maladies, regarding cardiovascular mortality. As well, significant successes were achieved in the management of the pediatric sufferings (children under 5 years old).

#### Резюме

Было проведено сравнительное исследование изменений 20 показателей здоровья населения в 13 странах-кандидатах в год вступления в Евросоюз и через 5 лет после присоединения к европейским структурам. Статистический анализ подтвердил тот факт, что присоединение к Европейскому Сообществу/Евросоюзу приводит к статистически значимому улучшению большинства изученных показателей здоровья населения. Положительная динамика отмечалась при инфекционных болезнях, заболеваниях, вызванных внешней средой и стилем жизни, при сердечно-сосудистой смертности. Также были достигнуты значительные успехи в снижении летальности у детей младшего возраста (до 5 лет).

## CHIRURGIE. STUDII ȘI SINTEZĂ CHIRURGIE CARDIACĂ

### ALGORITMUL CHIRURGICAL ÎN TRATAMENTUL DEFECTULUI SEPTAL VENTRICULAR, ASOCIAT CU STENOZA PULMONARĂ

*Liviu Maniuc*, șef secție malformații  
cardiace congenitale  
Centrul de Chirurgie a Inimii, SCR

**Introducere.** Asocierea defectului septal ventricular (DSV) cu stenoza pulmonară (SP) este destul de frecventă și, conform datelor din literatura de specialitate, constituie de la 16% până la 26% din totalul malformațiilor cardiace congenitale (MCC) [2, 7, 9]. DSV cu ventricul drept bicameral este diagnosticat în 10-15% din cazuri [2]. Defectul ventricular, de obicei, este localizat în regiunea perimembranoasă, iar obstrucția în ventriculul drept are o tendință evidentă de progresare [12]. Stenoza pulmonară constă în micșorarea orificiului valvular pulmonar sau îngustarea tractului de ejecție a ventriculului drept de o bandă musculară, care divizează ventriculul în două camere (ventricul drept bicameral). În 10% din cazuri stenoza este la nivel valvular și în 16% – la nivel subvalvular (figura 1).

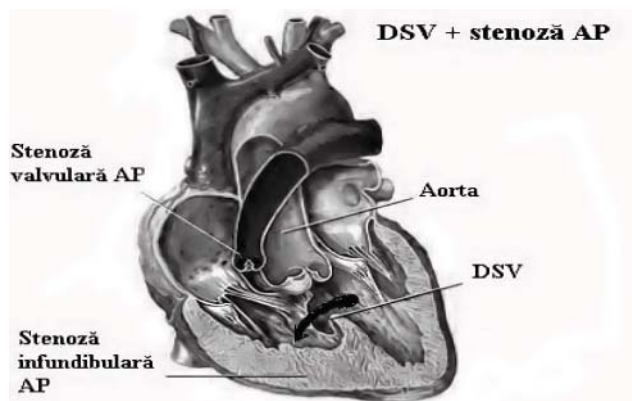


Figura 1. Defect septal ventricular asociat cu stenoza pulmonară.

Asocierea DSV cu SP are multe particularități comune cu tetralogia Fallot și deseori poartă denumirea de „tetralogia Fallot acianotică” [5]. Nu există criterii specifice auscultative, ECG și radiologice pentru a diferenția această combinație și numai ecocardiografia și cateterismul cardiac determină exact diagnosticul [5, 11].

Obstrucția în regiunea arterei pulmonare conduce la suprasolicitarea sistolică (de presiune) a ventriculului drept. Cu cât stenoza este mai severă, cu atât mai mult se scurtează faza de creștere a presiunii și se prelungeste ejecția ventriculului drept [6, 16]. Presiunea arterială dreaptă crescută, prin scăderea complianței ventriculare, poate deschide foramenul oval, determinând un șunt dreapta-stânga atrial, adeseori cu cianoză [1, 4].

Tabloul clinic al SP depinde de gradul dereglărilor hemodinamice. Cel mai caracteristic simptom pentru pacienții cu SP semnificativă asociată cu DSV este dispneea de efort, iar în cazuri grave – și dispneea în repaus. Cianoză marcată cu hipocratism digital apare la copiii mari sau la adolescenți, realizând tabloul clasic al tetralogiei Fallot [1, 5, 16]. Principala complicație posibilă în acest grup de pacienți este endocardita infecțioasă [18]. Având în vedere imposibilitatea închiderii spontane a DSV la pacienți cu SP valvulară sau infundibulară, unica metodă eficientă de tratament este intervenția chirurgicală într-o singură etapă [14, 15, 19]. În SP valvulară se aplică comisuroлиза și diferite metode de valvuloplastii, cu lărgirea inelului fibros hipoplazic al valvei pulmonare [10], iar în SP infundibulară – excizia excesului de mușchi hipertrofiați, care obstrucționează tractul de ieșire al VD, sau a bandedi musculare, care divizează ventriculul drept și patch-ul de lărgire al tractului de ieșire al ventriculului drept [13, 17].

**Scopul studiului** constă în evaluarea comparativă a diverselor tactici și metode de corecție chirurgicală a defectului septal ventricular, asociat cu stenoza pulmonară.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 36 de pacienți (28 bărbați și 8 femei) cu DSV asociat cu SP, operați în perioada 1995-2006 în secția de malformații cardiace congenitale a Centrului de Chirurgie a Inimii (figura 2).

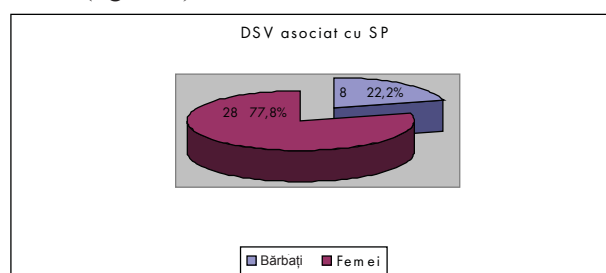


Figura 2. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de sex.

Vârsta medie a pacienților cu DSV și SP –  $90,5 \pm 16,7$  luni (de la 8 luni la 48 de ani), valoarea medie a masei corporale –  $20,8 \pm 1,9$  kg (de la 8 la 49 kg). În lotul general de studiu (130 de pacienți cu DSV și alte MCC) vârsta medie a alcătuit  $78,1 \pm 7,4$  luni (de la 4 luni la 48 de ani), iar masa corporală medie –  $20,5 \pm 1,2$  kg (de la 4 la 68 kg).

În scopul evaluării rezultatelor imediate și pe termen lung ale tratamentului chirurgical al pacienților cu DSV și SP, s-au analizat datele din fișele de staționar, fișele de ambulatoriu cu examenele medicale periodice postoperatorii, protocoalele intervențiilor chirurgicale, ale investigațiilor ecocardiografice și cateterismului cardiac, fișele de anchetare tardivă a pacienților.

**Rezultate.** La pacienții cu asocierea DSV și SP, defectul din septul interventricular era plasat, preponderent, în porțiunea perimembranoasă. Circa 2/3 din bolnavi prezentau DSV cu dimensiunea sub 10 mm. Pacienții au fost spitalizați  $15,3 \pm 1,2$  zile (de la 4 la 28 de zile) preoperator și  $14,7 \pm 1,0$  zile (de la 2 la 30 de zile) după intervenția chirurgicală. Din totalul celor cu DSV asociat cu SP, 24 (66,7%) au fost diagnosticați activ și 12 (33,3%) – simptomatic.

Cel mai frecvent pacienții din acest grup de studiu acuzau dispnee – în 35 (97,2%) de cazuri și palpitații – în 29 (80,6%) de cazuri. Examenul obiectiv a remarcat stare generală compensată la 11 (30,6%) bolnavi, stare generală subcompensată – la 20 (55,6%) și stare generală decompensată – la 5 (13,9%) pacienți, cianoză – la 14 (38,9%), edeme periferice – la 2 (5,6%) și hepatomegalie – la 9 (25,0%) pacienți.

Estimarea datelor anamnestice confirmă prezența pneumoniilor în antecedente în 24 (66,7%) de cazuri, a convulsiilor – în 2 (5,6%) și a acceselor hipoxice – în 2 (5,6%) cazuri.

Conform rezultatelor examenului ECG, ritm sinusal s-a constatat în 22 (61,1%) de cazuri, tahicardie sinusală – în 13 (36,1%), bradicardie sinusală – 1 (2,8%) caz și bloc atrioventricular grad I – în 2 (5,6%) cazuri (figura 3). Pe traseul ECG, la toți pacienții examinați s-au depistat semne de hipertrofie ventriculară: în 17 (47,2%) cazuri – hipertrofie ventriculară dreaptă, în 6 (16,7%) – hipertrofie ventriculară stângă și în 13 (36,1%) cazuri – hipertrofie biventriculară.

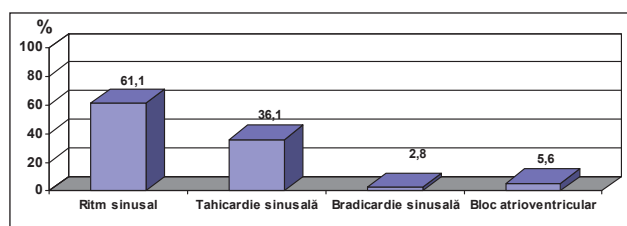


Figura 3. Frecvența tulburărilor de ritm la pacienții cu DSV asociat cu SP.

Insuficiență cardiacă, de asemenea, prezentau toți pacienții. Insuficiența cardiacă NYHA 1 și cea NYHA 4 nu s-au depistat, insuficiența cardiacă NYHA 2 s-a identificat la 18 (50,0%) pacienți și NYHA 3 la fel la 18 (50,0%) (figura 4).

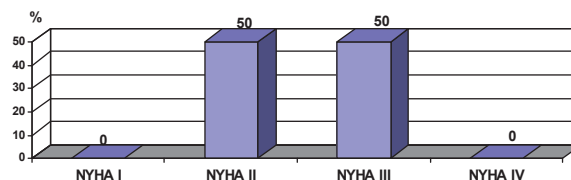


Figura 4. Frecvența insuficienței cardiace (NYHA) la pacienții cu DSV.

Examenul radiologic a relevat desen pulmonar normal la 13 din 36 (36,1%) de pacienți. În 12 (33,3%) cazuri s-a constatat desen pulmonar pronunțat și în 11 (30,6%) – desen pulmonar slab pronunțat. Radiologic pleurezii nu s-au depistat. Indexul cardiotoracic era majorat în toate cazurile de asociere a DSV și SP, cu valori în limitele 41-50 la 7 (19,4%) pacienți, în limitele 51-60 – la 21 (58,4%) și mai mare de 60 – la 8 (22,2%) pacienți. Valoarea medie a indexului cardiotoracic în acest lot de bolnavi a constituit  $55,7 \pm 1,2$  (figura 5).

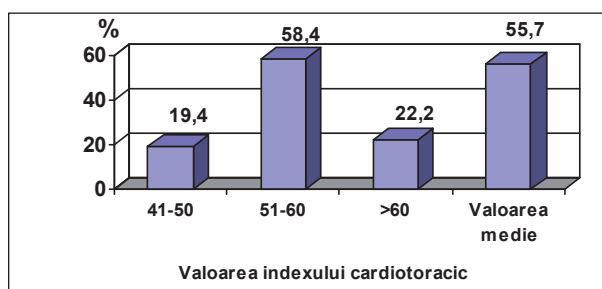


Figura 5. Frecvența valorii indexului cardiotoracic.

Examenul ecocardiografic nu a constatat dimensiuni normale ale cordului. Creșterea mărimii cordului era determinată atât de dilatarea cavitaților drepte – la 34 (94,4%) de pacienți, cât și de dilatarea cavitaților stângi – la 18 (50,0%) bolnavi. Creșterea izolată a dimensiunilor cordului drept s-a constatat în 16 (44,4%) cazuri și creșterea dimensiunilor ambelor cavitați – în 20 (55,5%) de cazuri.

La 19 (52,8%) pacienți a fost depistată SP valvulară. Tractul de ejecție al ventriculului drept era normal la 4 (11,1%) pacienți, se prezenta cu stenoză infundibulară la 24 (66,7%), inclusiv de tip ventricul drept bicameral – la 8 (22,2%) pacienți.

Așadar, evaluarea rezultatelor clinice ale bolnavilor cu asocierea DSV și a SP confirmă starea de sănătate agravată cu tablou clinic accentuat, dereglări de ritm și de conductibilitate, insuficiență cardiacă, antecedente frecvente de pneumonii și accese hipoxice.

**Discuții.** Intervenția chirurgicală într-o singură etapă în DSV asociat cu SP valvulară sau infundibulară este unica metodă eficientă de tratament, deoarece închiderea spontană a DSV la astfel de pacienți nu este posibilă [7, 10, 19]. În cazul asocierii stenozei valvulare a arterei pulmonare, tratamentul chirurgical constă în comisuroliză, folosind și diferite metode de valvuloplastii cu lărgirea inelului fibros al valvei pulmonare în hipoplazia acestuia [7, 8].

Asocierea DSV cu stenoza pulmonară infundibulară prevede excizia excesului de mușchi hipertrofiați, care obstrucționează tractul de ieșire al ventriculului drept, sau a bandei musculare, care divizează ventriculul drept [8, 14, 15]. De obicei, este utilizat abordul prin atriul drept, foarte rar se folosește abordul prin ventriculul drept și patch-ul de lărgire al tractului de ieșire al ventriculului drept [8]. Obligatorie este manometria minuțioasă a presiunii din cavitățile cordului la finele operației și, în caz de posibilitate, ecocardiografia transesofagiană [3,10]. Tactica chirurgicală de corecție a asocierii SP cu DSV este selectată în funcție de nivelul și gradul de severitate a SP [7, 19].

Modalitatea terapeutică modernă de elecție în SP valvulară ușoară și DSV de dimensiuni mici, cu margini bine conturate este valvuloplastia cu balon a arterei pulmonare și închiderea percutană a DSV (figura 6). În SP valvulară moderată se practică valvulotomia instrumentală transvalvulară închisă, iar în SP valvulară severă – valvulotomia deschisă, prin arteriotomie pulmonară cu comisurotomie valvulară [8, 14, 15].

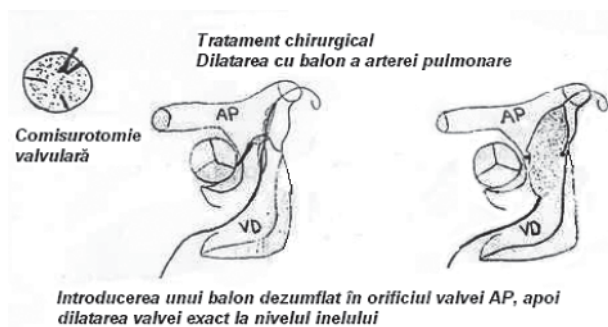


Figura 6. Valvuloplastia cu balon a arterei pulmonare și închiderea percutană a defectului septal ventricular; AP – artera pulmonară.

La pacienții cu hipoplazie de inel fibros pulmonar se aplică un petec limitat de lărgire (figura 7). În ventriculul drept bicameral se efectuează rezecția musculară modelantă, iar în cazul unui infundibul îngust, hipoplazic se practică aplicarea unui petec de lărgire a tractului de ieșire al ventriculului drept. În calitate de materiale pentru plastie sunt utilizate pericardul autolog sau peticul sintetic din Gore Tex [1, 19].

Corecția chirurgicală radicală de elecție în DSV asociat cu SP se efectuează prin abordul transatrial

sau atriopulmonar. Inițial se închide transtricuspidian DSV. Ulterior se excizează trabeculele stenozante sau se efectuează corecția ventriculului drept bicameral prin secționarea și înlăturarea inelului muscular. Simultan, în cazul unei SP valvulare, se practică arteriotomia longitudinală și valvulotomia pulmonară, cu limitarea maximală a traumatizării ventriculului drept [7, 16, 17, 19].

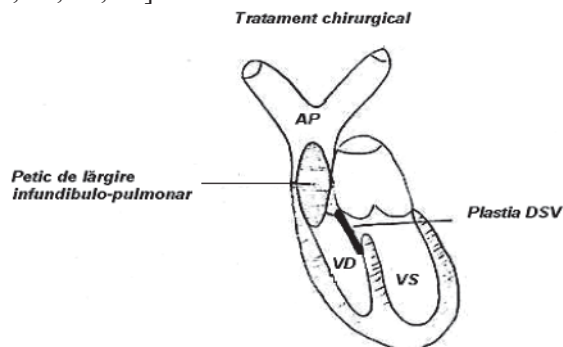


Figura 7. Aplicarea peticului de lărgire infundibulo-pulmonar în hipoplazia de inel fibros pulmonar; AP – artera pulmonară, VD – ventriculul drept, VS – ventriculul stâng.

Unica metodă eficientă de tratament al acestei anomalii este intervenția chirurgicală într-o singură etapă. Actualmente, după corecția DSV, pentru reducerea timpului de ischemie miocardică și verificarea gradului de lărgire a tractului de eiecție al ventriculului drept, se practică infundibulectomia prin abordul transatrial-transtricuspidian pe cord bătând [17, 19].

Rezultatele postoperatorii imediate au fost apreciate la toți 36 de pacienți cu DSV asociat cu SP. Din totalul de subiecți operați, la 8 (22,2%) s-a efectuat plastia defectului prin suturare, la 27 (75,0%) – plastia defectului cu petic sintetic și la 1 (2,8%) – plastia defectului cu petic din xenopericard.

Intervențiile chirurgicale s-au realizat în condiții de circulație extracorporeală, cu canularea aortei ascendente și canularea bicavitară, cu utilizarea cardioplegiei cristaloid-sangvine pentru stoparea activității cardiace, cu temperatura normală a pacientului în 8 (22,2%) cazuri și hipotermie moderată – în 28 (77,8%) de cazuri.

Durata medie de circulație extracorporeală alcătuia  $91,5 \pm 9,1$  minute (de la 20 la 360 de minute), timpul mediu de clampare a aortei –  $51,2 \pm 5,5$  minute (de la 8 la 127 de minute) și perioada medie de ventilare mecanică –  $14,4 \pm 1,4$  ore (de la 6 la 46 de ore).

Ultrafiltrația nu s-a aplicat în 22 (61,1%) de cazuri, 6 (16,7%) pacienți au beneficiat de ultrafiltrație simplă, 5 (12,8%) – de ultrafiltrație modificată și 3 (8,3%) pacienți – de ultrafiltrație combinată (simplă și modificată).

În marea majoritate a cazurilor (35-97,2%), abor-



dul chirurgical al cordului s-a efectuat prin sternotomie și doar în 1 (16,7%) caz s-a aplicat abordul prin toracotomie. Pentru plastia DSV s-au utilizat următoarele căi chirurgicale de acces: prin atriul drept în 17 (47,2%) cazuri, prin ventriculul drept în 7 (19,4%), prin atriul drept și artera pulmonară în 3 (8,3%) cazuri, prin atriul drept și ventriculul drept în 9 (25,0%) cazuri.

Corecția chirurgicală simultană a DSV și a SP s-a realizat la 35 (97,2%) de pacienți și corecția chirurgicală în două etape – la 1 (2,8%) bolnav. 33 (91,7%) de persoane au suportat corecție primară și 3 (8,3%) – corecție repetată.

Comisurotomia valvei pulmonare, concomitent cu plastia DSV, s-au efectuat la 19 (52,8%) pacienți, excizia stenozei infundibulare din tractul de ieșire al ventriculului drept – la 24 (66,7%), inclusiv infundibulectomia în 16 (44,5%) cazuri și corecția ventriculului drept bicameral în 8 (22,2%) cazuri, „debanding” de arteră pulmonară, cu excizia stenozei infundibulare – la 4 (11,1%) bolnavi.

DSA a fost depistat la 9 (25,0%) pacienți (6 cazuri cu dimensiunea sub 1 cm și 3 – cu dimensiunea în limitele 1-2 cm) și a fost rezolvat chirurgical prin suturare. Plastia valvei tricuspidiene s-a efectuat la 5 (13,9%) pacienți (la 3 – comisuroplastia valvei tricuspidiene, la 1 – suturarea cleftului valvei tricuspidiene și la 1 – comisuroplastică cu suturarea cleftului valvei tricuspidiene), supravegherea DSV în CoAo – la 7 (19,4%) pacienți.

Ritmul cardiac la finele intervenției chirurgicale s-a restabilit de sine stătător în 31 (86,1%) de cazuri și doar în 5 (13,9%) cazuri s-a folosit defibrilarea. În perioada postoperatorie timpurie, pentru normalizarea ritmului cardiac la 17 (47,2%) pacienți s-a aplicat electrocardiostimularea temporară. Electrocardiostimulare permanentă, la etapa postoperatorie tardivă, a necesitat 1 (2,8%) pacient.

Dereglări de ritm și conductibilitate au fost frecvent evidențiate în perioada postoperatorie timpurie (tabelul 9): 5 (13,9%) cazuri de tahicardie sinusală, 8 (22,2%) cazuri de bradicardie sinusală, 20 (55,6%) de cazuri de bloc de ram drept, 3 (8,3%) cazuri de bloc atrioventricular de gradul III tranzitor și 1 (8,3%) caz de bloc atrioventricular de gradul III permanent. La 8 (22,2%) pacienți s-a depistat șunt rezidual prin DSV, care a dispărut peste 3 luni. Resternotomii, definite de hemoragii în primele zile după intervenția chirurgicală, s-au efectuat la 3 (8,3%) pacienți. La etapa postoperatorie s-a ameliorat semnificativ tabloul clinic: s-au redus dispneea de la 35 (97,2%) de cazuri la 1 (2,8%) caz, palpitațiile – de la 29 (80,6%) de cazuri la 7 (19,4%), au dispărut accesesele hipoxice și edemele periferice (figura 8).

Modificări pozitive semnificative s-au evidențiat în dinamica gradului de insuficiență cardiacă. Numărul de pacienți cu insuficiență cardiacă NYHA 1, absenți la etapa preoperatorie, a crescut după intervenția chirurgicală până la 20 (55,6%), NYHA 2 – s-a redus de la 18 (50,0%) la 14 (38,9%) pacienți, NYHA 3 – de la 18 (50,0%) la 0 pacienți și NYHA 4 nu s-a depistat (figura 9).

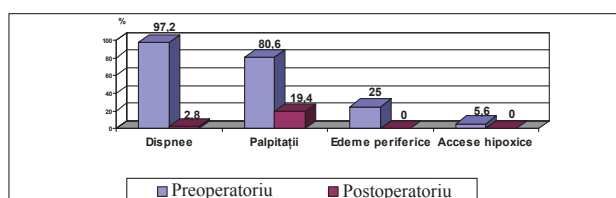


Figura 8. Dinamica acuzelor la pacienții operați cu DSV asociat cu SP.

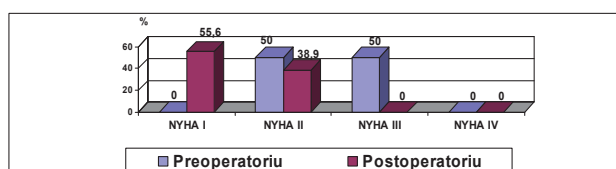


Figura 9. Dinamica insuficienței cardiace la pacienții operați cu DSV asociat cu SP.

Așadar, depistarea timpurie și tratamentul chirurgical oportun al pacienților cu DSV asociat cu SP contribuie la ameliorarea tabloului clinic și a parametrilor hemodinamici, la modificări pozitive în dinamica gradului de insuficiență cardiacă. Totodată, frecvența dereglărilor de ritm și de conductibilitate a crescut, acestea fiind cauzate de trauma operatorie.

Rezultatele postoperatorii imediate, evaluate la toți cei 36 de pacienți, au constatat ameliorarea semnificativă a tabloului clinic: s-au redus dispneea (de la 97,2% la 2,8%) și palpitațiile (de la 80,6% la 19,4%), au dispărut accesesele hipoxice și edemele periferice. Indexul cardiotoracic nu s-a modificat:  $55,7 \pm 1,2$  la etapa preoperatorie și  $56,1 \pm 0,9$  la etapa postoperatorie.

Gradientul presional la valva pulmonară s-a micșorat la 1 săptămână postoperatorie ( $73,1 \pm 4,9$  mm Hg și  $26,2 \pm 3,5$  mm Hg;  $P < 0,001$ ), la 4 luni postoperatorii ( $73,1 \pm 4,9$  mm Hg și  $15,6 \pm 1,7$  mm Hg;  $P < 0,001$ ) și la 48 de luni postoperatorii ( $73,1 \pm 4,9$  mm Hg și  $16,0 \pm 2,0$  mm Hg;  $P < 0,001$ ), comparativ cu etapa preoperatorie; la 4 luni postoperatorii ( $26,2 \pm 3,5$  mm Hg și  $15,6 \pm 1,7$  mm Hg;  $P < 0,001$ ) și la 48 de luni postoperatorii ( $26,2 \pm 3,5$  mm Hg și  $16,0 \pm 2,0$  mm Hg;  $P < 0,001$ ), comparativ cu etapa postoperatorie la 1 săptămână (cu o stabilizare ulterioară la 4 luni postoperatorii ( $29,6 \pm 0,9$  mm Hg) și la 48 de luni postoperatorii ( $29,5 \pm 1,3$  mm Hg), (figura 10).



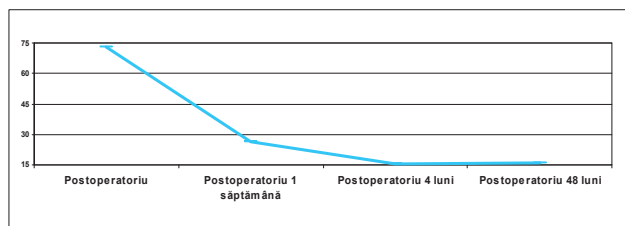


Figura 10. Evoluția în dinamică a gradientului presional la valva pulmonară.

Evaluarea rezultatelor ecocardiografiei la pacienții operați cu DSV asociat cu SP a constatat modificări favorabile semnificative ale indicatorilor de hemodinamică. Diametrul atrului stâng s-a redus la 1 săptămână postoperatorie ( $28,5 \pm 1,3$  mm și  $26,0 \pm 1,0$  mm;  $P < 0,05$ ), la 4 luni postoperatorii ( $28,5 \pm 1,3$  mm

și  $22,8 \pm 1,2$  mm;  $P < 0,01$ ) și la 48 de luni postoperatorii ( $28,5 \pm 1,3$  mm și  $22,8 \pm 1,3$  mm;  $P < 0,01$ ), comparativ cu etapa preoperatorie; la 4 luni postoperatorii ( $26,0 \pm 1,0$  mm și  $22,8 \pm 1,2$  mm;  $P < 0,001$ ) și la 48 de luni postoperatorii ( $26,0 \pm 1,0$  mm și  $22,8 \pm 1,3$  mm;  $P < 0,001$ ), comparativ cu etapa postoperatorie la 1 săptămână (vezi tabelul).

Diametrul atrului drept s-a micșorat la 4 luni postoperatorii ( $31,6 \pm 1,7$  mm și  $27,0 \pm 1,6$  mm;  $P < 0,01$ ) și la 48 de luni postoperatorii ( $31,6 \pm 1,7$  mm și  $26,9 \pm 1,9$  mm;  $P < 0,01$ ), comparativ cu etapa preoperatorie; la 4 luni postoperatorii ( $28,3 \pm 2,0$  mm și  $27,0 \pm 1,6$  mm;  $P < 0,05$ ) și la 48 de luni ( $28,3 \pm 2,0$  mm și  $26,9 \pm 1,9$  mm;  $P < 0,01$ ), comparativ cu etapa postoperatorie la 1 săptămână.

Diametrul diastolic al ventriculului stâng s-a di-

#### Evoluția în dinamică a parametrilor ecocardiografici la pacienții operați cu DSV asociat cu SP

Parametrii ecocardiografici	Preoperatoriu (1)	Postoperatoriu la 1 săptămână (2)	Postoperatoriu la 4 luni (3)	Postoperatoriu la 48 de luni (4)	P
Diametrul atrului stâng (mm)	$28,5 \pm 1,3$	$26,0 \pm 1,0$	$22,8 \pm 1,2$	$22,8 \pm 1,3$	1-2* 1-3** 1-4** 2-3*** 2-4***
Diametrul atrului drept (mm)	$31,6 \pm 1,7$	$28,3 \pm 2,0$	$27,0 \pm 1,6$	$26,9 \pm 1,9$	1-3** 1-4** 2-3* 2-4*
Diametrul diastolic al ventriculului stâng (mm)	$38,2 \pm 1,2$	$34,2 \pm 1,4$	$33,4 \pm 1,1$	$33,3 \pm 1,3$	1-2*** 1-3*** 1-4***
Diametrul sistolic al ventriculului stâng (mm)	$23,7 \pm 0,9$	$23,1 \pm 0,9$	$21,5 \pm 0,8$	$21,4 \pm 1,5$	1-3** 1-4** 2-3* 2-4*
Volumul diastolic al ventriculului stâng (ml)	$65,5 \pm 5,5$	$51,9 \pm 4,6$	$49,2 \pm 4,5$	$49,2 \pm 4,6$	1-2*** 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***
Volumul sistolic al ventriculului stâng (ml)	$21,3 \pm 2,2$	$20,8 \pm 1,9$	$19,7 \pm 1,8$	$19,5 \pm 2,4$	2-3* 2-4*
Fracția de ejeție (%)	$68,7 \pm 1,1$	$61,5 \pm 1,1$	$65,2 \pm 1,0$	$64,8 \pm 1,6$	1-2*** 1-3* 1-4* 2-3* 2-4*
Gradientul presional la valva mitrală (mm HG)	$5,2 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,8$	NS
Gradientul presional la valva aortică (mm HG)	$8,5 \pm 0,8$	$7,0 \pm 0,8$	$4,6 \pm 1,3$	$4,7 \pm 1,5$	NS
Gradientul presional la valva pulmonară (mm HG)	$73,1 \pm 4,9$	$26,2 \pm 3,5$	$15,6 \pm 1,7$	$16,0 \pm 2,0$	1-2*** 1-3*** 1-4*** 2-3*** 2-4***

minuat la 1 săptămână postoperatorie ( $38,2 \pm 1,2$  mm și  $34,2 \pm 1,4$  mm;  $P < 0,001$ ), la 4 luni postoperatorii ( $38,2 \pm 1,2$  mm și  $33,4 \pm 1,1$  mm;  $P < 0,001$ ) și la 48 de luni ( $38,2 \pm 1,2$  mm și  $33,3 \pm 1,3$  mm;  $P < 0,001$ ), comparativ cu etapa preoperatorie.

Diametrul sistolic al ventriculului stâng s-a redus la 6 luni postoperatorii ( $23,7 \pm 0,9$  mm și  $21,5 \pm 0,8$  mm;  $P < 0,01$ ) și la 48 de luni postoperatorii ( $23,7 \pm 0,9$  mm și  $21,4 \pm 1,5$  mm;  $P < 0,01$ ), comparativ cu etapa preoperatorie; la 6 luni ( $23,1 \pm 0,9$  mm și  $21,5 \pm 0,8$  mm;  $P < 0,05$ ) și la 48 de luni postoperatorii ( $23,1 \pm 0,9$  mm și  $21,4 \pm 1,5$  mm;  $P < 0,05$ ), comparativ cu etapa postoperatorie la 1 săptămână.

Volumul diastolic al ventriculului stâng s-a micșorat la 1 săptămână postoperatorie ( $65,5 \pm 5,5$  ml și  $51,9 \pm 4,6$  ml;  $P < 0,001$ ), la 4 luni postoperatorii ( $65,5 \pm 5,5$  ml și  $49,2 \pm 4,5$  ml;  $P < 0,001$ ) și la 48 de luni ( $65,5 \pm 5,5$  ml și  $49,2 \pm 4,6$  ml;  $P < 0,001$ ), comparativ cu etapa preoperatorie; la 4 luni postoperatorii ( $51,9 \pm 4,6$

ml și  $49,2 \pm 4,5$  ml;  $P < 0,001$ ) și la 48 de luni postoperatorii ( $51,9 \pm 4,6$  ml și  $49,2 \pm 4,6$  ml;  $P < 0,001$ ), comparativ cu etapa postoperatorie la 1 săptămână.

Volumul sistolic al ventriculului stâng s-a redus la 4 luni postoperatorii ( $20,8 \pm 1,9$  ml și  $19,7 \pm 1,8$  ml;  $P < 0,05$ ) și la 48 de luni ( $20,8 \pm 1,9$  ml și  $19,5 \pm 2,4$  ml;  $P < 0,05$ ), comparativ cu etapa la 1 săptămână postoperatorie.

Fracția de ejeție s-a redus la 1 săptămână postoperatorie ( $68,7 \pm 1,1\%$  și  $61,5 \pm 1,1\%$ ;  $P < 0,001$ ), la 4 luni postoperatorii ( $68,7 \pm 1,1\%$  și  $65,2 \pm 1,0\%$ ;  $P < 0,05$ ) și la 48 de luni ( $68,7 \pm 1,1\%$  și  $64,8 \pm 1,6\%$ ;  $P < 0,05$ ), comparativ cu etapa preoperatorie; s-a majorat la 4 luni postoperatorii ( $61,5 \pm 1,1\%$  și  $65,2 \pm 1,0\%$ ;  $P < 0,05$ ) și la 48 de luni ( $61,5 \pm 1,1\%$  și  $64,8 \pm 1,6\%$ ;  $P < 0,05$ ), comparativ cu etapa postoperatorie la 1 săptămână.

Estimarea valorilor medii ale indicatorilor ecocardiografici la pacienții operați cu DSV asociat cu SP a constatat o reducere semnificativă a gradientului

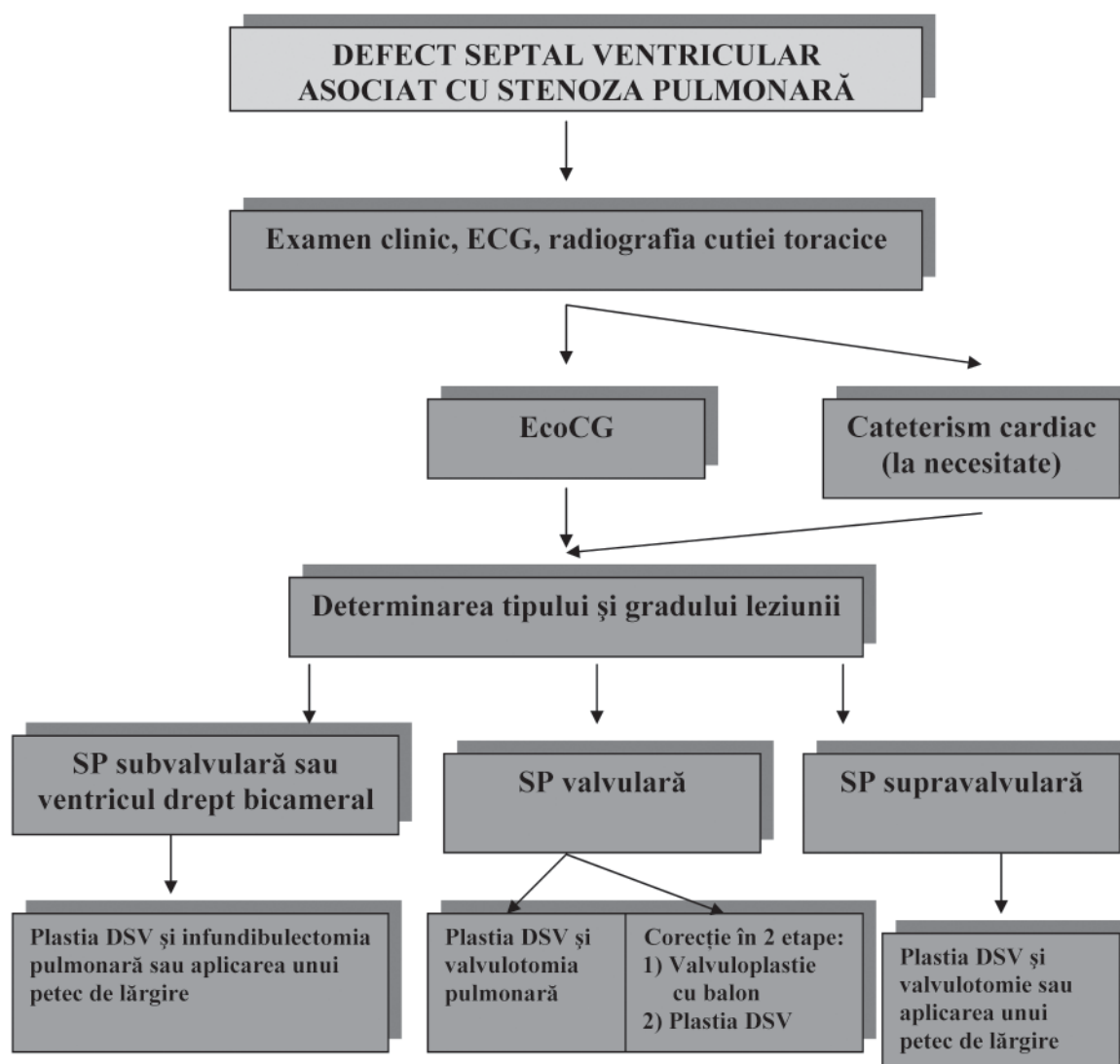


Figura 11. Algoritm de management al pacienților cu DSV asociat cu SP.

presional la valva pulmonară, a diametrului atrului stâng și celui drept, a diametrului diastolic al ventriculului stâng, a diametrului sistolic al ventriculului stâng, a volumului diastolic al ventriculului stâng, a volumului sistolic al ventriculului stâng, a fracției de ejeecție și a presiunii sistolice în ventriculul drept.

Este important de menționat reducerea concludentă a insuficienței: mitrale, aortice, pulmonare, tricuspidiene și absența cazurilor de deces a pacienților cu DSV și SP.

Așadar, grupul de pacienți cu DSV asociat cu SP, diagnosticați și tratați timpuriu, prezintă rezultate favorabile postoperatorii: ameliorarea deja la 1 săptămână postoperatorie a tabloului clinic și a parametrilor de hemodinamică, modificări pozitive în dinamica gradului de insuficiență cardiacă. Rezultatele obținute ne-au permis să propunem un algoritm de management al pacienților cu DSV și SP, ilustrat în figura 11.

### Concluzii

1. Asocierea DSV cu SP este diagnosticată la 25% din totalul pacienților cu DSV, influențează semnificativ evoluția și pronosticul afecțiunilor cardiace, crește considerabil mortalitatea infantilă.

2. Tratamentul chirurgical al pacienților cu DSV asociat cu SP – corecție simultană sau pe etape – depinde de aspectul morfoanatomic al malformației.

3. Intervenția chirurgicală, unica metodă de tratament în majoritatea cazurilor de DSV asociat cu SP, aduce un important beneficiu clinic și hemodinamic.

4. Algoritmul elaborat ne permite depistarea timpurie și tratamentul chirurgical oportun al pacienților cu DSV asociat cu SP.

### Bibliografie selectivă

1. Rudolf A.M. *Congenital diseases of the heart: Clinical Physiologic Considerations*. Futura Publishing Company Inc. New York, 2001, p. 437-482.

2. Corone P., Doyon F., Gaudeau J. et al. *Natural history of ventricular septal defect. A study involving 790 cases*. In: *Circulation*, 1997, vol. 55, p. 908-915.

3. Ahunbay G., Onat T., Celebi A. et al. *Regression of Right Ventricular Pressure in Ventricular Septal Defect in Infancy: A Longitudinal Color - Flow Doppler Echocardiographic Study*. In: *Pediatr. Cardiol.*, 1999, vol. 20, p. 336-342.

4. Merrick A., LaL M., Anderson R. et al. *Management of Ventricular Septal Defect: A Survey of Practice in the United Kingdom*. In: *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, vol. 68, p. 983-988.

5. Mahoney LT. *Acyanotic congenital heart disease. Atrial and Ventricular Septal Defects, Atrioventricular Canal, Patent Ductus Arteriosus, Pulmonic Stenosis*. In: *Cardiology Clinics*, 1993, vol. 11, no. 4, p. 603-615.

6. Basaria S., Denktas A., Ghani M. et al. *Ventricu-*

*lar Septal Defect Patch Causing Right Ventricular Inflow Tract Obstruction*. In: *Circulation*, 1999, vol. 100, p. 12-13.

7. Castaneda J. *Cardiac Surgery of the Neonate*, 1995, vol. , p. 187-203.

8. Vogel M., Freedom R. *Ventricular septal defect and pulmonary stenosis*. In: *Am. J. Cardiology*, 1993, vol. 52, p. 1258-1263.

9. Jacobs JP., Burke RP., Quintessenza JA. et al. *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ventricular Septal Defect*. The Society of Thoracic Surgeons, 2000, vol. 69, p. 25-35.

10. Bol-Raap G., Meijboom F., Kappetein A. et al. *Long-term follow-up and quality of life after closure of ventricular septal defect in adults*. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2007, vol. 32, p. 215-219.

11. Andersen HO., Leval MR., Tsang VT. et al. *Is complete heart block after surgical closure of ventricular septum defects still an issue?* In: *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, vol. 82, p. 948-957.

12. Wilkinson JL. *Congenital heart disease: haemodynamic calculation in the catheter laboratory*. In: *Heart*, 2001, vol. 85, p. 113-120.

13. Бокерия ЛА., Иваницкий АВ., Голухова ЕЗ. и др. *Транскатетерное закрытие дефектов межжелудочковой перегородки*. В: *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2005, № 1, с. 4-11.

14. Sasson L., Katz M., Ezri T. et al. *Indication for tricuspid valve detachment in closure of ventricular septal defect in children*. In: *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, vol. 82, p. 958-963.

15. Chang Y.H., Sung S.C., Lee H.D. et al. *Does patch closure of subarterial ventricular septal defect affect the growth of pulmonary valve?* In: *Eur. Journal Cardio-Thorac. Surg.*, 2007, vol. 32, p. 149-155.

16. Socoteanu I. *Tratat de patologie chirurgicală cardiovasculară*. București, Editura Medicală, 2007.

17. Stark I., De Leval M., Tsang V. *Surgery for Congenital Heart Defects*. Chichester: Southen Gate, 2006.

18. Minette M.S., Sahn D.J. *Ventricular septal defects*. In: *Circulation*, 2006, vol. 114, p. 2190-2197.

19. Doty D.B. *Cardiac surgery operative technique*. Salt Lake City: Mosby, 2003.

20. Knott-Craig C.J., Elkins R.C., Razoook J.R. *Associated Atrial Septal Defects Increase Perioperative Morbidity After Ventricular Septal Defect Repair in Infancy*. In: *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, vol. 59, p. 573-578.

### Rezumat

Studiul prezintă evaluarea comparativă a diverselor metode de corecție chirurgicală și tactici moderne de conduită în cazul defectului septal ventricular (DSV) asociat cu stenoza pulmonară (SP). În studiu au fost incluși 36 de pacienți cu DSV asociat cu SP, operați în perioada 1995-

2006 în secția de malformații cardiace congenitale a Centrului de Chirurgie a Inimii. Corecția chirurgicală simultană a DSV și a SP s-a realizat la 35 (97,2%) de pacienți și corecția chirurgicală în două etape – la 1 (2,8%) pacient. Comisurotomia valvei pulmonare, concomitent cu plastia DSV, s-a efectuat la 19 (52,8%) bolnavi, excizia stenozei infundibulare din tractul de ieșire al ventriculului drept – la 24 (66,7%) de pacienți, inclusiv infundibulectomia în 16 (44,5%) cazuri și corecția ventriculului drept bicameral în 8 (22,2%) cazuri. Estimarea valorilor medii ale indicatorilor ecocardiografici la pacienții operați cu DSV asociat cu SP a constatat o reducere semnificativă a gradientului presional la valva pulmonară, a diametrului atriului stâng, a diametrului atriului drept, a diametrului diastolic al ventriculului stâng, a diametrului sistolic al ventriculului stâng, a volumului diastolic al ventriculului stâng, a volumului sistolic al ventriculului stâng, a fracției de ejeecție și a presiunii sistolice în ventriculul drept. Este important de menționat și absența cazurilor de deces al pacienților operați cu DSV și SP. Analizând aceste rezultate a fost elaborat algoritmul de management al pacienților cu DSV asociat cu SP.

### Summary

**Aims of the study** – comparative evaluation of different methods and approaches of surgical repair of ventricular septal defect (VSD) associated with pulmonary stenosis (PS).

This study includes 36 patients (28 men and 8 women) with VSD associated with PS. The average age was  $90,5 \pm 16,7$  months (8 months–48 years). The average body weight was  $20,8 \pm 1,9$  kg (8–49 kg).

Surgical correction was done using cardiopulmonary bypass ( $91,5 \pm 9,1$  min.), aortal cross clamping ( $51,2 \pm 5,5$  min.) and mechanical ventilation ( $14,4 \pm 1,4$  hours). Sternotomy was made in 35 (97,2%) cases, and toracotomy in 1 (16,7%). The access to the VSD was achieved through the RA in 17 (47,2%) cases, through the RV in 7 (19,4%), through the RA and PA in 3 (8,3%) and through the RA and RV in 9 (25,0%). Surgical correction by suture closure of the defect was performed in 8 (22,2%) cases, synthetic patches were used in 27 (75,0%), and xenopericardial patches in 1 (2,8%). Simultaneous correction of the VSD and pulmonary valve comisurotomy was made in 19 (52,8%) cases. Excision of infundibulum PS was made in 24 (66,7%) cases: infundibulectomy was practiced in 16 (44,5%) and correction of bicameral right ventricle was made in 8 (22,2%). At the same time 4 (11,1%) patients underwent PA debanding; 9 (25,0%) – ASD closure by suture; 5 (13,9) – tricuspid valve reconstruction. There has been a raise in the rate of NYHA I patients (from 0% to 55,6%), also a diminishing of NYHA II patients (from 50,0% to 38,9%) and NYHA III patients (from 50,0% to 0%).

**Conclusions.** The group of patients with VSD associated with PS showed good postoperative results: improve-

ment of the clinical picture and haemodynamic parameters by the first week, regression of the cardiac failure.

### Резюме

В работе представлена сравнительная оценка различных методик хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) в сочетании со стенозом легочной артерии (СЛА). Исследование включает 36 пациентов с ДМЖП и СЛА, оперированных в отделении врожденных пороков сердца Центра Хирургии Сердца за период 1995 - 2006 гг. Одноэтапная коррекция пороков была произведена 35 (97,2%) больным, коррекция в 2 этапа – 1 больному (2,8%). 19 больным (52,8%), одновременно с пластикой ДМЖП, была произведена комиссуротомия клапана легочной артерии; 24 (66,7%) больным – иссечение стенозы выводного отдела правого желудочка, включая инфундибулектомию в 16 (44,5%) случаев и коррекцию двухкамерного правого желудочка в 8 (22,2%) случаев. В группе исследования небыли случаи операционной летальности. ЭХО исследование подтвердило благополучные клинические результаты, исчезновение или уменьшение недостаточности митрального, аортального, лёгочной артерии и трехстворчатого клапанов, уменьшение градиента давления на выходном тракте правого желудочка. В результате вышеперечисленного анализа создан алгоритм хирургического лечения данной патологии.

## ARGUMENTAREA TACTICII ACTIVE ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL INSUFICIENȚEI MITRALE ISCHEMICE

*Aureliu Batrânac*, cardiochirurg, conf.,  
dr. în med., *Vitalie Moscalu*, cardiochirurg,  
conf., dr. în med., *Andrei Ureche*, cardiochirurg,  
*Vladislav Moroza*n, cardiochirurg, dr. în med.,  
*Gheorghe Manolache*, cardiochirurg,  
dr. în med., *Nelea Ghicavâi*, cardiolog,  
*Serghei Voitov*, cardiochirurg,  
*Sergiu Barnaciuc*, cardiochirurg  
IMSP Spitalul Clinic Rpuplican,  
Centrul de Chirurgie a Inimii

Insuficiența mitrală ischemică (IMI) este una dintre problemele majore ale cardiologiei și cardiochirurgiei moderne, încă nesoluționată și discutată pe larg în literatura de specialitate, atât în aspect de mecanisme de dezvoltare, cât și în aspect de alegere a unei conduite argumentate de tratament. Ea poate fi diagnosticată la pacienții cu procese stenotice ale



arterelor coronariene, cu dezvoltarea cardiopatiei ischemice și disfuncția ventriculului stâng.

Terapia conservativă la pacienții cu IMI are un pronostic nefavorabil și se caracterizează printr-o supraviețuire de 30-40% la 1 an de observație.

Unele studii au demonstrat prioritatea operațiilor simultane de revascularizare a miocardului cu tehnicile de reconstrucție a complexului valvular mitral, față de cele de by-pass coronarian izolat.

Tehnicile chirurgicale au evaluat de la efectuarea unei anuloplastii restrictive, până la procedee de mobilizare a aparatului subvalvular, excizie de cordaje secundare, aplicarea de neocordaje, aproximarea mușchilor papilari, tehnici de suturare a marginilor libere a cuspelor valvulare etc. Cu tot efectul benefic al acestor operații, în supravegherea pe termen lung a pacienților operați sunt înregistrate cazuri de recidivă a patologiilor valvulare. Astfel, un grup de autori din Cleaveland (Mc. Gree, 2004) au comunicat despre o recurență a insuficienței mitrale (gr. III-IV) la 28% din 585 pacienți la care s-a efectuat anuloplastia mitrală simultan cu revascularizarea miocardului. Faptul acesta confirmă necesitatea studierii mecanismului de dezvoltare a IMI, ce include o serie de semne ce caracterizează: localizarea zonelor de infarct miocardic; schimbarea sfericității VS; deplasarea mușchilor papilari (apical, lateral); deplasarea punctului de coaptare a cuspelor valvulare.

Sunt discutabile indicațiile operatorii în IMI moderată (gr. II). Reieșind din postulatul că apariția IMI are o valoare de pronostic importantă în evoluția cardiopatiei secundare la pacienții ce au suportat infarct miocardic acut, întocmirea unui algoritm de diagnostic și tratament al acesteia rămâne una dintre cele mai actuale probleme, la care se axează majoritatea clinicilor de specialitate.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 124 pacienți cu BIC și IMI operați în Centrul de Chirurgie a Inimii pe parcursul anilor 2004-2009. La 85 pacienți a fost decisă o tactică activă față de IMI, efectuând una dintre tehnicile reconstructive posibile, la ceilalți 39 insuficiența mitrală fiind până la gradul II a fost neglijată, astfel formând un lot de control. Vârsta medie a pacienților – 58,0±7,1 ani. Repartizându-i după sex, menționăm prezența a 110 bărbați și 14 femei. Infarct miocardic în anamneză – 97 (78,2%) de pacienți, deși investigațiile ulterioare au depistat cicatrice postinfarct la 91 (72,9%) din ei. Infarctul miocardic a fost localizat anterior la 48 (50,5%), posterior la 33 (34,7%), antero-posterior la 14 (14,7%).

Anghină pectorală instabilă la adresare prezentau 17 (13,7%) pacienți, ceilalți -107 aveau semne de angor pectoral stabil, clasa funcțională medie (Asociația Canadiană a Cardiologilor) era la nivel de 3,1. Con-

form clasificării NYHA, în clasa funcțională II erau 32 pacienți, III – 81, IV – 11, ceea ce dovedește că 92 (74,2%) prezentau semne de insuficiență cardiacă pronunțată.

Din bolile concomitente necardiace: diabetul zaharat – 21 (17,1%), boala ulceroasă – 5 (4,1%), ateroscleroză periferică – 18 (14,6%), boala hipertonică – 87 (70,7%), insuficiență renală – 11 (8,9%), patologie pulmonară cronică – 12 (9,6%).

Toți pacienții au fost investigați ECG. Ritm sinusal s-a înregistrat în 114 (91,9%) cazuri, fibrilație ori flutter atrial – în 10 (8,1%). Cicatrice postinfarct anteroseptal s-a depistat la 91 pacienți, anteroseptale apical – 37 (31,6), posterobazal – 14 (12,0%), posterolateral – 7 (6,0%). Hipertrofie de VS s-a menționat în 98 (81,0%) cazuri, semne caracteristice de anevrism al VS s-au stabilit la 7 (6,0%) din numărul total de pacienți.

EchoCG – 107 (86,3%) pacienți în timpul investigației se prezentau cu cavități cardiace mărite, inclusiv 78 (72,9%) din grupul de bază și 9 (23,6%) din grupul de control ( $p < 0,001$ ,  $\alpha^2$ - 6,8). Semne de calcinoză la valva Ao s-au înregistrat la 24 pacienți. Insuficiența Ao de gr. II – 21, gr. III – 4, gradientul transvalvular Ao a variat în aceste cazuri de la 2,0 până la 91,0 mm Hg (media 16,7 mm Hg). Semne de hipochinezie anteroapicală s-au depistat la 40 (33,3%) bolnavi, posterolaterală – la 36 (30,0%). Valva mitrală se prezintă cu un gradient transvalvular mediu de  $4,9 \pm 0,5$  mm Hg. Gradul mediu de regurgitare 2,7 în grupul de bază și 1,92 în grupul de control ( $p < 0,001$ ,  $\alpha^2$ - 6,8). Insuficiența tricuspida relativă gr. I-II prezentau 110 pacienți, gr. III – 13, gr. IV – 1.

Investigația de bază este angiocoronarografia cu ventriculografia, care a permis depistarea stenozelor pe arterele coronariene. După numărul arterelor afectate grupul de bază prezenta un număr mai mare de artere afectate față de grupul de control – în medie 2,84 vs 2,57 ( $p < 0,05$ ,  $\alpha^2$ - 6,4).

**Rezultate.** Pacienții din lotul de studiu au fost operați în totalitate în condiții de CEC. Durata CEC-ului a alcătuit în medie  $196 \pm 5,8$  min., aorta fiind clampată  $132 \pm 4,7$  min.

Au fost aplicate 414 pontaje coronariene, inclusiv 305 cu venă autologă, 108 cu a. mamară internă și 1 cu a. radială, indicele de revascularizare 3,3 pontaje/pacient.

Anevrișmul de VS 25 de cazuri: 21 anteroapicale și 4 cu localizare posterioară. Marea majoritate a pacienților cu anevrișm de VS au fost din grupul de bază (care au necesitat corecția IMI), respectiv 23 (27,1%) vs 2 (5,1%) din grupul de control ( $P < 0,001$ ,  $X^2$  – 9,3), 12 din ei au necesitat înlăturarea maselor trombotice din sacul anevrișmatic. Plastia anevrișmului



de ventricul stâng s-a efectuat la 25 (20,2%) pacienți, utilizând următoarele tehnici operatorii: plastia Dor 16, Jataine 6, Nair 1, Menicanti 1, liniară 1.

Unul dintre indicii ce caracterizează eficacitatea plastiei de anevrism ventricular este micșorarea și remodelarea cavității ventriculului stâng, pentru a reduce suprasolicitarea de volum telediastolic, micșorarea stresului parietal cu îmbunătățirea funcției sistolice a miocardului. Plastia anevrismului de VS este o componentă a tehnicilor chirurgicale aplicate cu țel de micșorare a cavităților cordului, înlăturarea displaziei mușchilor papilari, prevenirea teteringului de cuspe, elemente obligatorii fără de care plastia de valvă mitrală în IMI nu poate fi eficientă.

Au fost aplicate diverse tehnici de plastie mitrală la 85 pacienți cu IMI: anuloplastia cu 3 suturi 56 (69,1%), anuloplastia Shore 8 (9,9%), anuloplastia cu inel de suport 16 (19,6%), suturarea cleftului 20 (24,7%), aplicarea neocordajelor 7 (8,6%), rezecție cordaje gr. II 5 (6,2%), procedeul Alfieri 4 (4,9%).

Pentru anuloplastie au fost utilizate inele de suport de tip Medinj (12), Rosscardix (3), Mix (1). Diametrul acestor inele a fost diferit: N-26 (4), N-28 (7), N-30 (2), N-32 (5). În majoritatea cazurilor a fost aplicată o nouă tehnică de anuloplastie a valvei mitrale, denumită de autori „cu 3 suturi”, metodă originală, confirmată prin brevet de invenție. După cum s-a menționat deja, această tehnică permite nu numai înlăturarea dilatării asimetrice a inelului fibrotic, ci și păstrarea mobilității cuspei posterioare, fapt ce influențează durabilitatea reconstrucției valvulare efectuate. În rupturile de cordaje și prolaps de cuspe la 7 pacienți au fost modelate neocordaje cu fire Gore-Tex 4/0.

Suturarea cleftului, cu restabilirea competenței valvulare – 20 (24,7%) cazuri. Pentru a micșora tensionarea cuspelor (tetering) a fost aplicată rezecția cordajelor de gr. II, metodă aplicată cu succes la 5 pacienți. În cazurile de insuficiență mitrală cu mecanism complex al IMI, a fost aplicată și tehnica cu crearea a 2 orificii (Alfieri) prin suturarea marginilor libere ale cuspelor anterioară și posterioară – 4 cazuri, finalizând reconstrucția valvulară obligatoriu cu o anuloplastie cu inel de suport. Apoi s-a efectuat, în caz de necesitate, anuloplastia valvei tricuspide (De Vega – 24, inel de suport – 1).

Caracterizând complicațiile postoperatorii timpurii, putem menționa că semne de insuficiență cardiacă în perioada postperfuzională s-au înregistrat la 83 (66,9%) de pacienți. În grupul de bază doza diuretică de catecholamine s-a administrat la 29 (34,1%) de bolnavi, doze cardiotonice – la 51 (60%), comparativ cu grupul de control, în care s-au utilizat temporar numai doze diuretice de dopamină la 37 (94,7%) cu stabili-

zarea hemodinamicii în primele ore postoperatorii ( $P < 0,05$ ,  $X^2 - 4,4$ ). La 12 (9,6%) pacienți din grupul de bază ISDN a fost utilizat pentru a înlătura stările de ischemie a miocardului în perioada de reperfuzie ( $P < 0,05$ ,  $X^2 - 4,4$ ). 28 (22,5%) pacienți au necesitat infuzii de cardizem, mai ales în cazurile cu debut postoperatoriu hipertensiv, atât arterial, cât și la pacienții cu hipertensiune pulmonară avansată.

Infarct miocardic perioperatoriu au suportat 3 (2,4%) pacienți, 2 – anteroseptal și 1 – posterolateral. Hemoragii postoperatorii ce au necesitat resternotomie au fost înregistrate la 5 (4,0%) pacienți. Sursa chirurgicală de hemoragie a fost găsită la 4, în ultimul caz pierderile excesive de sânge au fost determinate de o coagulopatie, rezolvată ulterior prin restituirea factorilor de coagulare.

Insuficiență respiratorie după operație au prezentat 38 (31,1%) pacienți, care a fost cauzată de obstrucții bronșice (14), endobronșite purulente (9), pneumonii (8), obezitate (6), deliriu (1), majoritatea acestor pacienți preoperatoriu prezentau dereglări ale funcției ventilatorii accentuate.

În perioada postperfuzională 35 (28,2%) pacienții prezentau bradiaritmii, ce au necesitat ECS temporar. Dereglările de conductibilitate și frecvența utilizării ECS postoperatoriu, de asemenea, au fost mai frecvente în I grup și au alcătuit 29 (36,2%) VS 6 (15,8%) pacienți din al II-lea grup ( $P < 0,001$ ,  $X^2 - 9,4$ ). Fibrilația și flutterul atrial au fost înregistrate în 17 (13,7%) și 10 (25,6%) cazuri, respectiv ( $P < 0,05$ ,  $X^2 - 4,2$ ). Paroxisme repetate de tahiaritmii s-au înregistrat în 7 cazuri, la 6 pacienți a fost efectuată cardroversia cu restabilirea ritmului sinusal. Bloc atrioventricular de durată (1-5 zile) a fost înregistrat în 6 (4,8%) cazuri, care s-au rezolvat conservativ.

Comparând grupurile de pacienți, menționăm o frecvență înaltă a cazurilor de insuficiență respiratorie la cei care au necesitat corecția IMI, respectiv 32 (26,2%), față de grupul de control – 6 (15,4%) ( $P < 0,05$ ,  $X^2 - 6,6$ ), cauzată de un grad mai avansat de hipertensiune pulmonară la această categorie de pacienți. Pneumonii postoperatorii confirmate la examenul Ro s-au depistat în 73 (58,9%) cazuri. Măsurile agresive de profilaxie și tratament (lavaj bronșic, pneumopresie, gimnastică respiratorie, bronhoscopie de asanare, antibioprofilaxie) al acestor complicații a permis rezolvarea în termene reduse a complicațiilor. Complicații infecțioase: mediastinita în lotul de studiu a survenit la 6 (4,8%) pacienți, supurații de plagă până la stern – la 11 (8,9%).

Afectările vasculare cerebrale asociate sunt un factor de risc preoperatoriu de apariție a dereglărilor circulatorii de focar, mai ales la pacienții operați în condiții de CEC (hipotensiune, debit de pompă redus,

hipotermie, clamp de vase magistrale). Aceasta a necesitat depistarea agresivă a acestor patologii. Ictus ischemic a survenit la 2 (1,6%) pacienți. Letalitatea postoperatorie a alcătuit 7,3% (9 cazuri). Cazurile letale postoperatorii au fost divizate în 2 categorii: cardiace (8) și necardiace (1).

Tehnicile reconstructive au permis o corecție efectivă a IMI în majoritatea cazurilor, micșorând gardul de regurgitare la valva mitrală de la  $2,7 \pm 0,5$  preoperatoriu, la  $1,2 \pm 0,1$  postoperatoriu ( $P < 0,001$ ,  $X^2 = 9,4$ ).

În grupul de control, gradul de regurgitare mediu la valva mitrală a rămas la același nivel ( $1,92 \pm 0,6$  mediu), ce infirmă postulatul că by-passul coronarian izolat poate duce la diminuarea gradului de IMI, postoperatoriu. De asemenea, în acest grup nu s-a obținut o micșorare statistic veridică a cavităților cordului, spre deosebire de pacienții din grupul de bază, la care corecția IMI a permis micșorarea VdVS de la  $192,9 \pm 6,4$  ml până la  $164,8 \pm 5,5$  ml ( $P < 0,001$ ).

Aceasta confirmă raționamentul tacticii active în corecția IMI și tactica corectă de tratament chirurgical al patologiilor valvulare asociate, concomitent cu revascularizarea miocardului la pacienții cu BIC. Pe termen lung s-a observat o evoluție benefică a pacienților după corecția IMI, menținându-se o supraviețuire de  $98,1 \pm 0,2\%$  la 12 luni de supraviețuire,  $93,1 \pm 0,4\%$  la 24 luni și  $78,6 \pm 1,1\%$  la 48 luni.

Ecocardiografic s-a constatat o stabilitate a diametrului inelului fibros, gradului mediu de regurgitare –  $1,2 \pm 0,1$  postoperatoriu și  $1,4 \pm 0,2$  în perioada de lungă durată. Schimbările morfometrice ale cavităților cordului nu au afectat contractilitatea globală a miocardului VS. În grupul de control procesele de remodelare ventriculară au progresat, cu mărirea Vd VS față de indicii postoperatorii. Ca urmare, s-a depistat o scădere a FE VS de la  $58,5 \pm 0,9\%$  la  $52,3 \pm 1,2\%$  ( $P < 0,05$ ), fapt ce indică o reducere a posibilităților funcționale la acest grup de pacienți. Rezultatele obținute confirmă tactica activă de corecție a IMI în regurgitări volumetric semnificative.

Cât privește IMI moderată, nu a fost constatată o regresare a gradului de regurgitare după efectuarea by-passului coronarian izolat, volumetric acest jet regurgitant influențează negativ asupra funcției VS, dar nu afectează supraviețuirea de lungă durată a pacienților, ceea ce impune o tactică diferențială față de necesitatea corecției acestor regurgitații în funcție de factorii coexistenți.

### Concluzii

1. IMI, ca o complicație a BIC, cauzată de modificări structurale și funcționale ale ventriculului stâng, poate servi ca o metodă de screening a gradului de disfuncție papilar-anulară, fapt determinant în stabilirea tacticii de tratament al acestor patologii.

2. Mecanismul de apariție a IMI este strâns legat de localizarea zonelor de infarct miocardic, gradul de afectare VS, prevalența dilatării/disfuncției inelului fibros mitral, deplasarea punctului de coaptare valvulară în urma tensionării mușchilor papilari.

3. Tehnicile chirurgicale reconstructive sunt de preferință în IMI, care, în comun cu by-pasuul coronarian, rezecția și plastia anevrismului de VS, aproximarea mușchilor papilari, asigură restabilirea anatomică și funcțională a competenței valvulare. Tehnica inovațională de anuloplastie cu 3 suturi are unele priorități față de alte metode, asigurând o corecție eficientă a IMI, păstrând mobilitatea fiziologică a cuspelor valvulare.

4. By-passul coronarian efectuat izolat nu contribuie la regresia IMI de gr. II, în perioada de lungă durată în 25% cazuri nu stopează progresarea gradului de regurgitare, menținând o suprasolicitare de volum al VS. Neglijarea corecției acestor regurgitații menține dependența de un tratament compensator continuu.

### Bibliografie selectivă

1. Alfieri O., Maisano F., De Bonis M. et. al. *The double orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems*. In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2001, 122, p. 574-581.
2. Edwin C. McGee, A. Marc Gillinov, Eugene H. Blackstone et. al. *Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation*. In: The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2004, 6 (128), p. 916-924.
3. Fundaro Pino, Pocar Marco, Noneta Andrea et. al. *Posterior Mitral Valve Restoration for Ischemic Regurgitation*. In: Ann. Thorac. Surg., 2004, 77, p. 729-730.
4. Hvass U., Tapia., Baron F. et. al. *Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation*. In: Ann. Thorac. Surg., 2003, 75, p. 809-811.
5. Iung B. *Management of ischaemic mitral regurgitation*. In: Heart, 2003, 89, p. 459-464.
6. Kincaid Edward H., Rilez Robert D., Hines Michael H. et. al. *Anterior Leaflet Augmentation for Ischemic Mitral Regurgitation*. In: Ann. Thorac. Surg., 2004, 78, p. 564-568.
7. Lam B.K., Gilinov A.M., Blackstone E.H. et. al. *Importance of moderate ischemic mitral regurgitation*. In: Ann. Thorac. Surg., 2005, 79, p. 462-470.
8. Maisano F., Caldarola A., Blasio A. et. al. *Mid-term results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty*. In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2003, 126, p. 1987-1997.
9. McGee E.C., Gillinov A.M., Blackstone E.H. et. al. *Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for*

functional ischemic mitral regurgitation. In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2004, 128, p. 916-924.

10. Michael A. Borger, Asim Alam, Patricia M. Murphy et al. *Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: Repair, Replace or Rethink?* In: Ann. Thorac. Surg., 2006, 81, p. 1153-1161.

11. Pierard L.A., Lancellotti P. *The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema.* In: N. Engl. J. Med., 2004, 351, p. 1627-1634.

12. Tetsuya Ueno, Ryuzo Sakata, Yoshifumi Iguro et al. *New Surgical Approach to Reduce Tethering in Ischemic Mitral Regurgitation by Relocation of Separate Heads of the Posterior Papillary Muscle.* In: Ann. Thorac. Surg., 2006, 81, p. 2324-2325.

### Rezumat

By-passul coronarian efectuat izolat nu contribuie la regresia insuficienței mitrale ischemice de gradul II, iar în 25% de cazuri în perioada de lungă durată IMI progresează. Insuficiența mitrală ischemică poate fi considerată un marker al remodelării ventriculare în cardiopatia ischemică, iar neglijarea regurgitațiilor lasă amprentă asupra letalității postoperatorii și stabilității rezultatelor pe o perioadă de lungă durată.

### Summary

Isolated coronary by-pass did not contribute to regression of II grade ischemic mitral insufficiency, and in 25% of cases during a long period. IMR may be regarded as a marker of ventricular remodeling in ischemic heart disease and neglecting such of regurgitation influences upon the postoperative mortality rate and stability during long-term results.

### Резюме

Изолированное аортокоронарное шунтирование не приводит к регрессии недостаточности митрального клапана II ст., но в 25% случаев в отдаленном периоде недостаточность митрального клапана увеличивается. Недостаточность митрального клапана ишемической этиологии может считаться маркером ремоделирования желудочка в ишемической болезни сердца, митральная недостаточность влияет на летальность после операции и на стабильность в отдаленном периоде.

## TRATAMENTUL CONTEMPORAN AL TROMBOZEI DE PROTEZĂ VALVULARĂ CARDIACĂ

**Gheorghe Manolache**, cardiocirurg, conf., dr. în medicină, **Vitalie Moscalu**, cardiocirurg, conf., dr. în medicină, **Aureliu Batrânac**, cardiocirurg, conf., dr. în medicină, **Vladislav Morozan**, cardiocirurg, dr. în medicină, **Andrei Ureche**, cardiocirurg, **Grigore Țurcanu**, cardiocirurg, **Sergiu Barnaciuc**, cardiocirurg, **Adrian Rotaru**, rezident-chirurg IMSP Spitalul Clinic Republican, Centrul de Chirurgie a Inimii

**Tromboza și embolismul** reprezintă cele mai importante complicații ale protezelor valvulare, care pot declanșa situații de urgență:

- tromboza unei proteze mecanice, care reprezintă o complicație foarte periculoasă, întrucât se asociază deseori cu embolismul și/sau cu deteriorarea care amenință viața pacientului;
- complicații tromboembolice, care sunt o cauză frecventă de morbiditate și de mortalitate la purtătorii de proteze mecanice [1].

**Obstrucția unei valve protetice** poate fi produsă prin tromb, prin apariția unui țesut de neoformare (pannus) sau prin ambele.

**Tromboza protezei** este definită ca orice tromb în absența infecției, atașat de sau situat în imediata apropiere a unei proteze care obstruează în parte fluxul sangvin prin proteză sau interferează cu funcția acesteia. Riscul complicațiilor tromboembolice este mai mic, dar nu neglijabil în cazul protezelor biologice, mai ales dacă acestea necesită anticoagulare de durată [2]. Obstrucția masivă (la bolnavii aflați clinic în clasa NYHA IV) apare mai frecvent la protezele cu un disc, decât la cele cu două hemidiscuri.

Obstrucția în sens hemodinamic și evaluată prin creșterea gradientilor transprotetici, folosind metodele Doppler, poate avea **etiologii** nonstructurale (ca un „leak” – gaură, spărtură) sau poate interveni nepotrivirea (*mismatch*) protezei pacientului [3].

Incidența complicațiilor tromboembolice la protezele valvulare este cuprinsă între 0,03% și 4,3% pacient/an. Incidența trombozelor este mai mare la protezele mecanice în poziție tricuspidiană și la cele mitrale, în comparație cu cele aortice [4].

**Trombozele protezelor valvulare** depind de tipul și de localizarea protezei; principala cauză o reprezintă anticoagularea insuficientă, dar pot interveni și alți



factori legați de prezența stazei cardiace: AS mai mare de 45 mm echografic, fibrilația atrială, tromboza AS. Factorii predispozanți ai trombozei includ: fibrinogenul plasmatic crescut, viscozitatea înaltă a sângelui, agregabilitatea hematiilor crescută față de norme. Aceste anomalii reologice nu depind de intervalul de timp scurs de la implantarea protezei, de dimensiunea ei și ritmul cardiac [5]. Astfel, studiile în vitro ale performanțelor hemodinamice au demonstrat că valvele artificiale creează o regiune de stagnare a fluxului în imediata vecinătate a suprastructurii protezei valvulare. Împreună cu tulburările reologice ale sângelui, viteza regională a fluxului sanguin se reduce, fapt ce poate contribui la formarea unui tromb pe suprafața protezei valvulare. Tratamentul anticoagulant ineficient poate fi un factor adițional important.

Ecocardiografia transtoracică, ETT, prin metoda Doppler color și Doppler continuu, reprezintă cele mai importante metode pentru diagnosticul trombozei obstructive severe de proteză în cazuri cu tablou clinic sever, amenințător pentru viață. Există însă situații în care **tromboza parțială de proteză**, mai ales dacă trombi sunt atașați de inelul acesteia, nu pot fi vizualizați prin ecocardiografia transtoracică. În aceste situații, **metoda ecocardiografică transesofagiană** este de elecție, ea trebuie efectuată la pacienții cu dispnee inexplicabilă sau cu semne de obstrucție recentă, detectate prin ECOCG transtoracică. Astfel, se pot detecta: imobilitatea unui disc sau hemidisc, eventualele *leak*-uri și ecouri pe suprafața atrială a protezei mitrale sau a inelului, corespunzând unor trombi și care nu au putut fi vizualizați prin ecocardiografia transtoracică. Recomandarea este ca toți bolnavii cu proteze valvulare și accidente embolice sistemice să facă ecocardiografie transesofagiană.

**Scopul lucrării a fost:** analiza cauzelor principale ale trombozei de proteză valvulară cardiacă și „pannus”-tromboză, diagnosticul contemporan al acestor complicații și care pot fi actualmente strategiile de tratament.

**Material și metode.** Din anul 1991 până în iulie 2011, în IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii au fost operați 1932 de pacienți cu patologii valvulare cardiacă, cărora le-au fost implantate 2237 proteze valvulare de diferite tipuri. 93 (4,8%) de pacienți au fost supuși operațiilor repetate pe cord în condiții de CEC la indicații vitale cu disfuncții de proteze valvulare – 24 (1,24%) bolnavi cu endocardită de proteză (EPV) cu leak paraprotetic; 19 (0,98%) leak paraprotetic fără EPV, 10 (0,72%) – tromboendocardită de proteză valvulară, 9 (0,46%) – disfuncții de proteză „nontrombotică” și 2 (0,1%) – disfuncții de proteză biologică.

**Rezultate.** Marea majoritate a disfuncțiilor valvu-

lare au fost cauzate de tromboza de proteză valvulară cu repercusiuni hemodinamice majore. Tromboza de proteză în grupul nostru de pacienți s-a dezvoltat la 29 de bolnavi sau 1,5% din numărul total de pacienți operați.

Distribuind pacienții cu tromboză de proteză, constatăm: femei – 26, bărbați – 3, vârsta variind de la 22 până la 63 de ani (media de 45 ani). În majoritatea cazurilor colmatarea valvei a apărut în urma încălcărilor grave ale regimului de terapie cu anticoagulante indirecte ori lipsa controlului adecvat al indicilor de coagulare.

La 14 pacienți a fost aplicat tratamentul chirurgical tradițional – reprotizarea valvulară mitrală (8 cazuri), aortică (5 cazuri), tricuspidiană (1 caz). Letalitatea postoperatorie a alcătuit 28,6 % (4 cazuri).

Pe parcursul ultimilor 4 ani, Centrul de Chirurgie a Inimii implementează cu succes medicația trombolitică în tratamentul trombozelor de proteze cardiace. Au fost supuși tratamentului trombolitic 15 pacienți (11 femei și 4 bărbați). Preparatul de elecție, folosit în practica Centrului, sunt alteplazumul, reteplase, ce sunt niște activatori ai plasminogenului recombinat, care catalizează clivarea plasminogenului endogen, în scopul generării de plasmină. La rândul său, plasmina degradează matricea de fibrină a trombului, exercitându-și astfel acțiunea.

Modalitatea de administrare este următoarea: preparatul este distribuit ca substanță liofilizată în flacoane. Liofilizatul este reconstituit prin injectarea conținutului seringii anexate. Soluția reconstituită se utilizează imediat pe cale intravenoasă. Dozajul și intensitatea de injectare variază la diferite preparate. Sunt importante monitorizarea continuă a pacientului și preîntâmpinarea consecințelor nefaste, care pot apărea (hemoragiile, hipertensiunea arterială).

Rezultatele au fost surprinzătoare: în 13 (86,6%) cazuri a fost înregistrat un rezultat foarte bun, cu restabilirea funcției adecvate a protezei valvulare. Numai în 2 cazuri se menținea un gradient sporit transvalvular restant, ce a dictat revenirea la tratamentul chirurgical tradițional. Într-un caz s-a instaurat șocul anafilactic, în urma administrării streptochinazei, soldat cu decesul pacientului, iar în alt caz pacienta a fost internată în stadiul terminal și decesul a survenit la scurt timp după spitalizare, în urma complicațiilor hemoragice pulmonare. S-au înregistrat în 2 cazuri complicații tromboembolice tranzitorii, rezolvate conservativ. Astfel, letalitatea în această grupă de pacienți a alcătuit 13,3%.

**Discuții.** Tratamentul trombozei protezelor valvulare, tratat succint în ghidul ACC/AHA din 1997, poate fi medical, prin tromboliză, sau chirurgical, cu ușor accent pe acesta din urmă, dar fără recomandări ferme.

1. **Trombectomia sau înlocuirea protezei valvulare** reprezintă tratamentul de elecție; totuși, mortalitatea postoperatorie este mare, situându-se între 8% și 20%; pentru cazuri operate de urgență, mortalitatea este și mai mare – de 37-54%, mai ridicată la cei aflați în stare critică; mortalitatea perioperatorie este de 17,5% la bolnavii aflați în clasa funcțională NYHA IV și doar de 4,7% la cei din clasele NYHA I-III.

2. **Tromboliza** a apărut ca o alternativă terapeutică foarte interesantă încă din anul 1980, din cauza riscului chirurgical crescut la unii pacienți;

**Tromboliza este recomandată pentru tromboza obstructivă masivă**; aceasta se utilizează ca drog de primă linie la bolnavii cu proteze St. Jude cu două hemidiscuri, deoarece în aceste situații procedura pare eficientă. Pe o serie mare de bolnavi, Roudaut și colab. au raportat o eficiență crescută a tratamentului trombolitic la protezele aortice (85%), comparativ cu cele mitrale (63%) [10].

Decizia terapeutică este mai greu de luat în cazul **trombozelor nonobstructive**; chirurgia poate fi considerată, în aceste situații, prea agresivă și se face numai în centre foarte bine pregătite.

**Tromboliza este contraindicată** în cazul unui accident cerebrovascular recent, documentat prin TC sau imediat postchirurgical; de altfel, un accident cerebrovascular recent contraindică și intervenția chirurgicală.

Înainte de tromboliză trebuie exclus un **tromb mare**, prin ecocardiografia transesofagiană; prezența acestuia îndrumă cazul spre rezolvare chirurgicală. La pacientul stabil hemodinamic, dacă persistă neclarități în legătură cu mecanismul și gradul obstrucției, se practică ecocardiografia transesofagiană.

**Tromboliza** poate fi aleasă ca metodă terapeutică în obstrucțiile subacute, după eliminarea posibilității unui tromb masiv, prin ecocardiografia transesofagiană [13].

Dacă **trombul depășește dimensiunea de 5 mm**, alegem între tratamentul chirurgical și tromboliză; când trombul este mic, este indicată inițierea tratamentului cu heparină. În aceste situații, **tratamentul trombolitic** ar trebui considerat ca reprezentând a doua alegere, dacă repetarea ecocardiografiei transesofagiene confirmă persistența sau creșterea trombului vizualizat anterior, cu apariția fenomenelor obstructive.

**Recomandările pentru tratamentul bolnavilor cu tromboză pe proteză valvulară**, publicate în 2003, sunt:

1. Toți pacienții suspecți de tromboza protezei valvulare trebuie să fie examinați ecocardiografic prin metoda transtoracică. Dacă nu se poate obține o imagine ecocardiografică optimă prin metoda tran-

storacică, se cere efectuarea unei ecocardiografii transesofagiene.

2. Pacienții cu tromboza protezei cordului drept vor fi tratați cu tratament trombolitic, respectiv cu rt-Pa intravenos (100 mg, din care 10 mg în bolus, apoi 90 mg în perfuzie, timp de 90 de minute) sau SK (500.000 UI, timp de 20 minute, apoi 1,5 mil. UI, infuzat, în 10 ore); dozele mult mai mici se utilizează la copii sau la adulți de talie foarte mică [11].

3. Pacienții aflați în stare critică la prezentare, cu tromboză de proteză (edem pulmonar acut, hipoTA, clasa NYHA III sau IV), trebuie să primească, imediat după confirmarea ecocardiografică a trombozei, terapie trombolitică intravenoasă:

a) la acest grup de bolnavi se cer ecocardiografii seriate pentru evaluarea rezultatelor trombolizei; tromboliticul poate fi repetat, dacă nu s-a obținut rezoluția completă a trombului;

b) dacă la tromboliza repetată nu se obține rezoluția trombului, bolnavul este consultat și este indicată chirurgia cardiacă [14].

4. Bolnavii cu tromboză de proteză valvulară clinic stabili, aflați în clasa NYHA I sau II, pot fi tratați medical, cu trombolitic, sau chirurgical, cu înlocuire valvulară, în funcție de preferințele medicului și ale bolnavului.

**Concluzii.** Pacienții aflați în stare critică cu tromboză de proteză (edem pulmonar acut, hipotensiune arterială, clasa funcțională NYHA III-IV), în lipsa contraindicațiilor majore necesită urgent terapie trombolitică intravenoasă.

Tratamentul trombolitic este o alternativă cu risc mai redus decât operația, care poate reduce mortalitatea, în funcție de starea clinico-hemodinamică și clasa funcțională NYHA a pacientului. Dacă la tromboliza repetată nu se obține rezoluția trombului bolnavului, atunci este indicată chirurgia cardiacă tradițională.

#### Bibliografie selectivă

- Alpert J.S. et. al. *The Thrombosed Prosthetic Valve. Current Recommendations Base don Evidence From the Literature*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2003, 41(4), p. 659-660.
- Maria Lengyel et. al., *Guidelines for Management of Left-Sided Prosthetic Valve, Thrombosis: A Role for Thrombolytic Therapy*. In: JACC, vol. 30, no. 6, November 15, 1997, p. 1521-1526.
- Bedeleanu D. *Echocardiografia transesofagiană*. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000, p. 68-72.
- Groves P. et. al. *Surgery of valve disease, late results and late complications*. In: Heart, 2001, 86, p. 715-721.
- Gupta D. et. al. *Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis, short-and long-term results*. In: Heart, 2000, 140, p. 906-916.



6. Joseph S. Alpert. *The Thrombosed Prosthetic Valve, Current Recommendations Based on Evidence From the Literature*, vol. 41, no. 4, 2003.

7. Fidel Manuel C'aceres-L'origa et. al. *Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients*. In: J. Thromb. Thrombolysis, 2006, 21, p. 185–190.

8. Koca V. et. al. *The use of transesophageal echocardiography guidance of thrombolytic therapy in prosthetic valve thrombosis*. In: J. Heart Valve Dis., 2000, 9, p. 374-378.

9. Bruce D. Klugher, Howard C. Herrmann. *Mechanical Prosthetic Valve Thrombosis: Case Report and Review of the Literature*. In: Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 1998, 6, p. 253–259.

10. Macarie C. *Actualități în patologia protezelor valvulare*. În: L. Gherasim, E. Apetrei. *Actualități în Cardiologie*, Ed. Amaltea, București, 1998, p. 120-132.

11. Ozkan M. et. al. *Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis, a study using serial transesophageal echocardiography*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 35, p. 1881-1889.

12. Pieper C. et.al. *Prosthetic valve endocarditis*. In: Heart, 2001, 85, p. 590-593.

13. Roudaut R. et.al. *Fibrinolysis of Mechanical Prosthetic Valve Thrombosis. A Single-Center Study of 127 Cases*. In: J. Amer. Coll. Cardiol., 2003, 41(4), p. 653-658.

14. Tornos P. et.al. *Management of prosthetic valve endocarditis, a clinical challenge*. In: Heart, 2003, 89, p. 245-246.

15. Hammermeister K. et. al. *Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bio-prosthetic valve, final report*. In: J. Am. Coll. Cardiol., Oct. 2000, 36(94), p. 1152-1158.

16. Hananice G. et.al. *Which heart valve protsthesis for patients aged between 60 and 70?* In: Heart, 2003, 89, p. 481-482.

#### Rezumat

Tromboza de proteză valvulară cardiacă reprezintă o complicație extrem de gravă în chirurgia inimii. Tratamentul acesteia poate fi medical, prin tromboliză, sau chirurgical, cu ușor accent pe acesta din urmă, dar fără recomandări ferme. Metoda de rezolvare a trombozei, prin intermediul intervențiilor chirurgicale cardiace tradiționale, rămâne a fi una dificilă, cu un grad sporit de mortalitate postoperatorie. Experiența de 4 ani a Clinicii de Chirurgie a Inimii în domeniul trombolizei medicamentoase denotă un succes în soluționarea trombozelor de proteză valvulară cardiacă, dimiunând semnificativ indicatorii de mortalitate în rândurile pacienților cu complicația dată.

#### Summary

Prosthetic heart valve thrombosis is an extremely urgent complication of heart surgery. It may be medical treated by means of thrombolysis or traditional surgery, with easily emphasis on the latter, but no firm recommendations. Method of resolving thrombosis, through traditional cardiac surgical practice, remains a dangerous method, with a high degree of postoperative mortality. 4 years experience of our Heart Surgery Clinic of the drug thrombolysis, shows success in dealing with thrombosis of cardiac valve prosthesis, significant decreased the indicators of mortality, complication among this patients.

#### Резюме

Тромбоз протеза клапанов сердца является крайне опасным осложнением в хирургии сердца. Его лечение может быть путем тромболизиса или хирургического вмешательства, с легким акцентом на последнем, но без четких рекомендаций. Метод решения тромбоза, при помощи традиционной сердечной хирургии, остается сложным, с высокой степенью послеоперационной летальности. 4-летний опыт Клиники Хирургии Сердца в проведении тромболизиса наглядно демонстрирует успех в разрешении тромбозов протезов клапанов сердца, значимо снижает показатели смертности у пациентов с данным осложнением.

## PROTECȚIA MIOCARDULUI ÎN OPERAȚIILE PE INIMA DESCHISĂ LA COPIII MICI: FACTORI PREOPERATORII ȘI MENAJAREA CIRCULAȚIEI EXTRACORPORALE (REVISTA LITERATURII)

*Eugen Vârlan*, chirurg-perfuziolog  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Concepția protecției miocardului nu aparține unui singur om de știință, ci este meritul unor colective întregi (Melrose D.G. și col. [1], Bretsneider și col. [2], Hearse și col. [3], Buckberg și col. [4], Bradley S. Allen și col. [5]). Protecția miocardică cere de la echipa operatorie (chirurg, anestezist, perfuzionist) înțelegerea clară a problemei clinice și cunoașterea perfectă a întregii game de tehnici de protecție miocardică [6]. Această revistă concretizează principiile protecției miocardului și ultimele succese ale tehnicilor de protecție a miocardului în timpul CEC-ului la copiii mici.

Trebuie de menționat 2 dispoziții majore în pro-

tecția miocardică la copiii mici. Protecția miocardică la acești copii este complicată prin faptul răspunsului diminuat la agenții inotropi, în comparație cu inima adultului [8-10]. Luând în considerație diferențele structurale funcționale, metabolice dintre inima adultului și inima prematură a copilului neonatal, extrapolarea simplă a strategiilor cardioprotective de la maturi este fundamental incorectă și potențial periculoasă [5, 8-12].

**Factori preoperatorii.** Malformațiile congenitale ale inimii duc deseori la anormalități fiziologice, care sunt diverse la adulți și la copii. Aceste schimbări pot afecta nu numai inima, ci și toate organele și sistemele. Este demonstrat experimental că miocardul prematur normal are toleranță mai mare față de hipoxie și ischemie decât miocardul adultului [8, 9]. Totuși, în practica clinică acest fapt uneori este neglijat și miocardul copilului este supus la agresiune în timpul operației pe cord [9, 11]. Este aproape indiscutabil efectul negativ al condițiilor fiziologice anormale în care pacientul este luat la operație. Aceste efecte sunt foarte mari la copilul neonatal, la care stresul preoperator este prezent aproape totdeauna. Adăugător sunt posibile diferențe cardinale în rezervele energetice ale miocardului fiecărui pacient, în perioada aceluși condiții preoperatorii. Spre exemplu, nivelul de ATP poate fi coborât până la 50% față de normă la inimile sănătoase. Aceste schimbări metabolice sunt apoi influențate de hipoxia acută sau cronică și supraîncărcarea cu volum sau presiune.

**Supraîncărcarea cu volum și presiune.** Supraîncărcarea cu volum apare la inima de copil în multe condiții, așa cum este șuntul stânga/dreapta, ventricolul cu circulația mixtă și insuficiența severă atrio-ventriculară. Capacitatea miocardului prematur de a compensa aceste schimbări patologice este limitată, deoarece inimile lucrează în condiții de volum diastolic mare și de aceea au rezervă diastolică limitată [9, 10, 12]. Hipertrofia ventriculară și, eventual, dilatarea lui au ca rezultat creșterea necesității miocardului în oxigen, cu modificarea calității de structură și metabolism. Fiecare din aceste modificări are un efect negativ asupra răspunsului miocardului la stres operator sau la ischemie. Similar, afecțiunile congenitale, care obstrucționează mecanic postsarcina ventriculară sau măresc rezistența arterială, duc la hipertrofia ventriculară, care cauzează diminuarea complianței diastolice, creând un nivel jos al ATP cu utilizarea inefficientă a oxigenului. Așadar, supraîncărcarea cu volum și toate aceste schimbări fac inima mai sensibilă la agresiunea ischemică și pot influența negativ funcția ventriculului rămas. Hipertrofia, de asemenea afectează fluxul miocardic regional și, ca urmare, are loc hiperperfuzia relativă a subendocardului [7].

**Hipoxia.** Hipoxia este stresul obișnuit la copii, mai ales la cei neonatali, care merg la operația pe cord. Hipoxia acută și acidoza pot apărea ca o consecință a multor vicii cardiace congenitale și au ca rezultat diminuarea în rezerve a glicogenului, ATP și metaboliților ciclului Krebs, ceea ce duce la disfuncția miocardului [9, 11]. Astfel de inimi epuizate energetic și metabolic sunt mult mai puțin tolerante la atacurile ischemice. Hipoxia semnificativă acută forțează miocardul spre trecerea la metabolismul anaerob și când este prezentă acidoza, ea complică aceste efecte distructive. Hipoxia poate cauza un răspuns diminuat la cateholamine [8, 9]. Hipoxia cronică duce la cianoză, situație deseori neglijată la sugarii operați pe inimă deschisă. Cu toate mecanismele compensatorii, inimile cianotice, de asemenea, manifestă epuizare a substraturilor energetice și dereglări metabolice, în comparație cu inimile normoxice, ca urmare apare intoleranța la ischemie [8, 9, 11]. Chiar dacă corecția chirurgicală a avut succes, disfuncția postoperatorie miocardică și pulmonară rămâne cea mai mare cauză a morbidității și mortalității la pacienții neonatali hipoxici [8, 9].

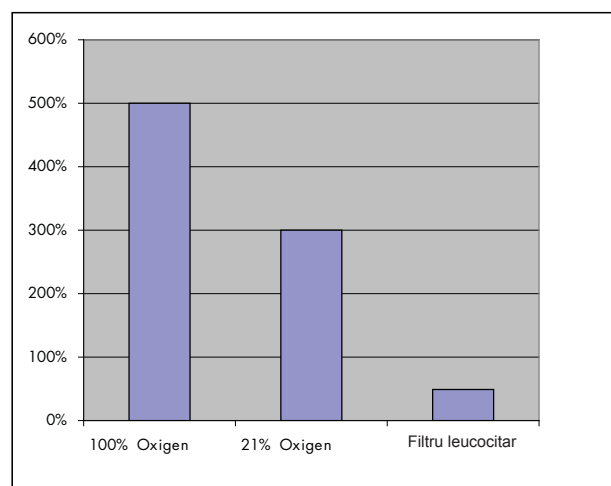
Volumul crescând al datelor de evidență clinică experimentală demonstrează că atât hipoxia acută, cât și cea cronică pot face inima prematură mai mult sensibilă la afectarea radicalilor de oxigen, în condițiile epuizării depoului de oxigen molecular din celule. Această afecțiune poate fi devastatoare, deoarece hipoxia afectează toate organele, nu numai inima. Metoda de rutină a începutului CEC-ului la copiii neonatali și copiii hipoxemici are menirea de a ridica presiunea parțială a oxigenului până la aproximativ 400-500 mm Hg. Această reintroducere bruscă a oxigenului poate afecta neintenționat toate organele și sistemele, mai ales inima. Această afectare neintenționată explică din ce cauză copiii neonatali hipoxici (cianotici) sunt mult mai sensibili la ischemia chirurgicală și lămurește disfuncția miocardică postischemică, în pofida corecției chirurgicale cu succes și protecției bune a miocardului [8, 9, 11].

Dirijarea normoximiei ( $PO_2$  80-100 mm Hg) este o metodă mai bună decât hiperoximia la începutul CEC-ului, deoarece prima metodă reduce substanțial afectarea oxidantă și diminuează extinderea disfuncției miocardului. În practica clinică by-passul hiperoxic este efectuat de rutină, deși nu este necesar, deoarece  $PO_2$  mai mare decât 100-150 mm Hg duce la creșterea neglijabilă a conținutului de oxigen și este legată de dereglările de perfuzie periferică. Evitarea hiperoximiei în timpul reoxigenației la copiii cianotici, cu scopul reducerii efectelor negative, poate fi comparată cu reperfuzia controlată după ischemie, cu scopul prevenirii afectării reperfuzionale [7].

Deşi celulele albe ale sângelui sunt implicate în susținerea sistemului imun, în condițiile patologice ale fiziologiei alterate ele pot produce dereglări în țesuturile miocardului, plămânilor și vaselor. A fost demonstrat că celulele albe activate joacă rolul principal în generarea radicalilor liberi de oxigen după ischemie și se pare că datorită lor are loc același proces și la reoxigenare, deoarece și ischemia, și hipoxia induc un nivel scăzut al oxigenului în țesuturi. Reducerea leucocitelor este metoda care dă posibilitatea chirurgului să minimizeze efectele negative ale neutrofilelor, fără consecințele negative ale tratamentului medicamentos, cu scopul alterării funcției leucocitelor sau prevenirii afectării cu radicali liberi, cu folosirea antioxidantilor. Când neutrofilele sunt reduse cu ajutorul filtrului care diminuează cantitatea leucocitelor efectele negative ale reoxigenației abrupte sunt evitate prin reducerea marcată a formării radicalilor liberi ai oxigenului, prezervarea contractilității VS și compleanței diastolice, asigurarea schimbului de gaze în capilarele alveolelor plămânilor cu păstrarea relației (a/A) și cu creșterea nepronunțată a rezistenței pulmonare vasculare. Aceasta se manifestă și la folosirea  $FiO_2$  100%.

Creșterea rezistenței vasculare pulmonare totdeauna era mai mică la animalele nonhipoxice (control) supuse CEC-ului și aceasta înseamnă că filtrația leucocitelor trebuie să fie aplicată la toți copiii care sunt operați pe inimă, la care hipertenzia pulmonară postoperatorie poate fi o problemă. Câteva studii experimentale și clinice dovedesc această implicație în protocolul operațiilor și este dovedit că afectarea pulmonară se reduce prin metoda de filtrare leucocitară la copiii necianotici. Încă o concluzie care reiese din experimentele cu modele de hipoxie acută este absența capacității de a dezvolta mecanisme adaptive compensatorii. Schimbările după reoxigenație, observate de autori, sunt similare cu cele raportate la pacienți cianotici, care au suportat reoxigenația în timpul CEC-ului, autorii confirmând aceste descoperiri experimentale la neonatalii cianotici folosind câteva teste biochimice.

Procentul crescut în capacitatea de rezervă antioxidantă la neonatalii cianotici după reoxigenația cu CEC folosind oxigen de 100%, oxigen de 21% sau filtrația leucocitelor. Mai mult dealdeghida malonică (MDA, nmol/l/gr proteină) produsă de substratul oxidant (4 mmol/ L t-butyl hydroperoxid), scăderea în fermenți antioxidanți naturali tisulari care indică creșterea nivelului de radicali liberi ai oxigenului în timpul reoxigenației ( $P < 0.05$ ).



#### MDA (% de creștere)

Bazându-se pe aceste date veridice ample, în centrul nostru a fost protocolizată folosirea strategiei CEC-ului normoxic, combinat cu filtrarea leucocitelor, la toți pacienții hipoxici (cianotici) cu inima hipertrofiată sau la pacienți normoxici cu risc operator avansat.

#### Măsurile ce pot limita afectarea miocardului în timpul reoxigenației:

1. "Priming" cu eritrocite spălate și cu leucocite înlăturate ("filtru Pall RC 400").
2. Filtru arterial („Pall LG-6”).
3. Începerea CEC-ului cu  $FiO_2$  21%.

Hipertrofia marcată, cauzată de supraîncărcarea cu volum și presiune, care poate duce la ischemia subendocardului și la afectări reperfuzionale, pot fi limitate prin strategia CEC-ului. Circuitul CEC-ului este ventilat în stadiul priming-ului și începutul CEC-ului cu  $FiO_2$  21%, apoi  $FiO_2$  crește lent de la 30% până la 50%, în funcție de necesitate, în următoarele 10-20 min. Autorii folosesc  $FiO_2$  de 100% numai în cazurile în care este planificat CEC cu debitul pompei scăzut sau arest circulator cu hipotermie profundă, deoarece conținutul de oxigen mărit este necesar pentru neuroprotecție. Folosind  $FiO_2$  21% pentru a umple „priming”-ul la copiii cianotici,  $PO_2$  este în limitele 140-155 mm Hg, cifră cu mult mai mare decât datele experimentale ale autorilor (80-100 mm Hg). Aceasta poate explica faptul că autorii au înregistrat un efect mai mare de scădere a  $PO_2$  la animalele experimentale, în comparație cu neonatalii cianotici, pentru că producția radicalilor liberi de oxigen și afectarea miocardului după reoxigenație sunt proporționale cu presiunea parțială a oxigenului. Deoarece oxigenatorii moderni cu membrană sunt foarte eficienți, ei trebuie să fie ventilați cu  $FiO_2$  mai mic de 21%, pentru a obține  $PO_2$  80-100 mm Hg, rezultat care a fost obținut în modelele experimentale. Dacă este folosit "priming"

cu sânge, el totdeauna este spălat (eritrocite spălate) și filtrat cu filtre leucocitare ("PALL RG 400") și filtrul "PALL LG 6" ar trebui instalat în linia arterială.

**Concluzii.** Principiile fiziologice de bază formează linia majoră de protecție a inimii de afectarea ischemică. Afectarea neintenționată cu radicali liberi de O<sub>2</sub> apare la copiii cianotici la startul CEC-ului, rezultând cu afectarea miocardului și a plămânilor. Acest efect poate fi redus folosind CEC normoxic și leucofiltrația.

Metoda ideală de protecție miocardică urmează a fi găsită.

#### Bibliografie selectivă

1. Melrose D. et col. *Elective cardiac arrest; preliminary communication*. In: Lancet, 1955, p. 21-22.
2. Bretschneider J. et col. *Myocardial resistance and tolerance to ischaemia. Physiological and biochemical basis*: In: J. Cardiovascular Surg. (Torino), 1975, 16, p. 241-251.
3. Hearse D. et col. *Cellular protection during myocardial ischaemia*. In: Circulation, 1976, 54, p. 193-210.
4. Buckberg GD. *A proposed "solution" to the cardioplegic controversy*. In: J. Cardiovascular Surg., 1979, 77, p. 803-815.
5. Bradley S. Allen et col. *Pediatric Myocardial Protection: An Overview*. In: Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, vol 13, January, 2001, p. 56-72.
6. Das S.N. et col. *Miocardial preservation during cardiac surgery*. In: Annals of Cardiac Anaesthesia, 2002, 5, p. 25-32.
7. Buckberg G.D., Bradley S. Allen. *Myocardial protection management during adult cardiac operations*. In: Baue A.E., Geha A.S., Hammond G.L. et al. (eds). Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, Stamford CT, Appleton & Lange, 1995, p. 1653-1687.
8. Castaneda AR. et al. *Myocardial preservation in the immature heart*. In: Castaneda et al. (eds) Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. Philadelphia, Wb Saunders, 1994, p. 41-54.
9. Hammon J.W. Jr. *Myocardial Protection in the immature heart*. In: Ann. Thorac. Surgery, 1995, 60, p. 839-842.
10. Romero et col. *Limited left ventricular response to volume overload in the neonatal period: A comparative study with adult animal*. In: Pediatr. Res., 1979, 13, p. 910-915.
11. Silverman N. et col. *Chronic hypoxemia depresses global ventricular function and predisposes to depletion of high energy phosphates during cardioplegic arrest*. In: Ann. Thorac. Surg., 1984; 37, p. 304-308.
12. Friedman W.F. *The intrinsic physiologic properties of the developing heart*. In: Prog. Cardiovasc. Dis., 1972, 15, p. 87-111.

#### Rezumat

În timpul clampării aortei (Ao) cu circulația extracorporeală (CEC), inima este izolată de perfuzia restului corp uman. Chirurgul este dator să asigure protecția adecvată a miocardului și în același timp să dispună de câmpul operator ideal pentru corecția chirurgicală cât mai bună. Este importantă și asigurarea condițiilor de păstrare a rezervelor de oxigen în miocard, a glucozei și a altor substraturi hidrocarbonice, fosfaților superenergetici, altfel toate substanțele numite se vor epuiza rapid și va apărea afectarea ireversibilă. Protecția miocardică cere de la echipa operatorie (chirurg, anestezist, perfuzionist) înțelegerea clară a problemei clinice și cunoașterea perfectă a întregii game de tehnici de protecție miocardică. Această revistă a literaturii concretizează principiile protecției miocardului și ultimele succese ale tehnicilor de protecție a miocardului în timpul CEC-ului la copiii mici.

#### Summary

This report reviews developmental differences between mature and immature myocardium. These differences, which are structural, biochemical, and functional, probably explain the differences which are observed between mature and immature myocardium with respect to resistance to ischemia. Although there are some clinical reports and also laboratory reports suggesting that immature myocardium is more susceptible to ischemic injury than mature myocardium, the immature myocardium is in fact more resistant to ischemia. A decrease in cardiac output is frequently seen after cardiac surgery though it per se is rarely a cause of death. Factors which exacerbate postoperative low cardiac output include mechanical factors such as distention and retraction, injury to coronary artery branches or direct injury to the myocardium with a ventriculostomy, as well as various perfusion and reperfusion factors such as pH. The ideal recipe for cardioplegia for immature myocardium remains poorly defined. The age at which the transition occurs to mature myocardium also remains to be defined in humans.

#### Резюме

Обзор литературы посвященной защите миокарда у маленьких детей, начиная с анатомических особенностей детского сердца и заканчивая условиями проведения ИК. Автоматический перенос правил для взрослых на защиту сердца для детей, чреват катастрофой, а соблюдение всех правил для детей увеличивает время безопасной ишемии.



## ALGORITMI DIAGNOSTICULUI ECOCARDIOGRAFIC AL UNOR MALFORMAȚII CARDIACE CONGENITALE (MCC)

*Oxana Malăga*, dr. med., *Natalia Rotaru*, dr.  
hab. med., *Ivan Zatușevski*, dr. med.,  
*Oleg Repin*, dr. med.  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Malformația cardiacă congenitală (MCC) este o anomalie a structurii sau a funcției circuitului cardiovascular prezentă de la naștere, chiar dacă este descoperită mult mai târziu [4, 5]. Evoluția naturală a MCC, în cele mai multe cazuri, este nefavorabilă, ducând la invalidizarea timpurie și moartea pacienților. Majoritatea lor decedează pe parcursul primului an de viață, la vârsta de 30 de ani ajungând mai puțin de 10%. La pacienți progresează dereglările hemodinamice, fără a avea perspective de tratament conservativ [5, 8]. Cu scopul diagnosticării corecte a MCC, inclusiv a tuturor nuanțelor necesare pentru stabilirea tacticii de tratament, în ultimii ani tot mai mult se folosește metoda ecocardiografică (ECO-CG). Investigația ecocardiografică a pacienților cu MCC are particularități distincte și diferă simțitor de ECO-CG la pacienții cu alte patologii cardiovasculare. Datorită acestei metode, a devenit posibil screeningul MCC la copiii cu suspiciune de patologie a cordului și supravegherea de lungă durată a pacienților cu MCC atât operați, cât și neoperați.

**Scopul studiului** a fost elaborarea algoritmilor diagnosticului ecocardiografic în stabilirea diagnosticului și aprecierea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical al unor MCC.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 298 de pacienți operați în secția cardiocirurgie MCC a Centrului de Chirurgie al Inimii în perioada 2003-2007. Pacienții au fost divizați în 2 loturi, care reprezintă 2 grupuri principale de MCC, în funcție de starea circuitului mic. Pentru fiecare lot au fost selectați riguros pacienții cu MCC cel mai frecvent întâlnite (atât în lotul nostru de evidență, cât și în datele de literatură), în special din punctul de vedere al progresării dereglărilor hemodinamice, care deseori necesită soluționarea chirurgicală în primele luni de viață.

Primul lot a inclus 217 pacienți la care MCC se caracterizează prin mărirea volumului circuitului mic, și anume cu DSV izolat sau cu malformații concomitente unice, care nu au provocat dereglări hemodinamice, sau cu dereglări hemodinamice nepronunțate (foramen ovale patent, defecte septale atriale mici sau moderate, canal arterial permeabil de dimensiuni

mici), manifestările clinice și paraclinice ale patologiei fiind cauzate de DSV.

Al doilea lot a inclus pacienții la care MCC se caracterizează prin micșorarea volumului circuitului mic, și anume cei cu tetralogia Fallot sau DSV cu stenoză considerabilă a arterei pulmonare, în total 81 pacienți. Diferența principală morfologică față de TF la pacienții cu DSV și stenoza arterei pulmonare a fost lipsa de dextrapozitie a aortei și dezvoltarea normală a inelului, trunchiului și a ramurilor arterei pulmonare.

În ambele loturi de pacienți predominau copiii – 94,4% (205 pacienți) și 94,5% (77 de pacienți) corespunzător; din ei în ambele loturi majoritatea au constituit-o copiii în vârstă de la un an până la 3 ani (57 de bolnavi în lotul I și 38 de în lotul II). În general, numărul copiilor până la 3 ani în ambele loturi a constituit aproape o jumătate din toți pacienții – 105 (47,9%) și 41 (50,6%) corespunzător. În lotul bolnavilor cu DSV un alt grup mare (52 de pacienți, 23,9%), l-au constituit școlarii în vârstă de la 8 la 15 ani.

La pacienții selectați a fost studiat anamnestical și a fost efectuat examenul clinic, care a inclus examinarea generală, auscultația, antropometria. Tuturor bolnavilor li s-a efectuat ecocardiografia transtoracică, cu folosirea metodelor de ECO-CG modul M, bidimensională, Doppler pulsatil, continuu și Doppler-color, cu topometria tuturor cavităților cordului, diametrelor inelelor valvulare, evaluarea contractilității miocardului. Au fost studiate valvele și vasele principale, apreciate gradientele presionale la nivelul valvelor și presiunile în cavitățile drepte ale cordului. Pentru a caracteriza corect dimensiunile cavităților cordului, valvelor și ale vaselor magistrale la copii, am utilizat nomogramele lui Jean Kachaner (Paris, 1991). [7] Rezultatele au fost comparate cu datele intraoperatorii. Datele obținute ne-au permis să elaborăm algoritmi de diagnostic ECO-CG în caz de suspiciune de DSV, tetralogia Fallot și separat – pentru evaluarea stenozei de arteră pulmonară.

**Rezultate.** În cazul suspiciunii DSV, pacientul sau părinții pot adevăra scăderea toleranței la efort fizic, dispnee, patologii respiratorii frecvente. Auscultativ (în lipsa hipertensiunii pulmonare ireversibile) depistăm un suflu sistolic cu intensitatea 3/6-6/6 pe marginea stângă a sternului; punctul de intensitate maximală a suflului poate varia în funcție de topica defectului și gradul de hipertensiune pulmonară, accentul zgomotului II la artera pulmonară poate fi prezent sau absent (figura 1).

Examenul ecocardiografic determină o arteră pulmonară de dimensiuni normale sau dilatată, jetul sangvin prin valva AP este laminar sau puțin turbulent, uneori pot fi prezente schimbări fibroase ușoare



re ale valvei, dar cu GP maximal VD-AP în limitele normei (< 10 mm Hg) sau puțin mărit (maximal până la 20-25 mm Hg). Cavitățile drepte ale cordului sunt de dimensiuni normale. Atrium și/sau ventriculul stâng sunt dilatate, ceea ce poate indica asupra cardiopatiei care conduce la dilatarea cavităților stângi ale cordului (DSV, CAP, valvulopatie mitrală sau aortică, cardiomiopatie dilatativă, miocardită) (figura 1).

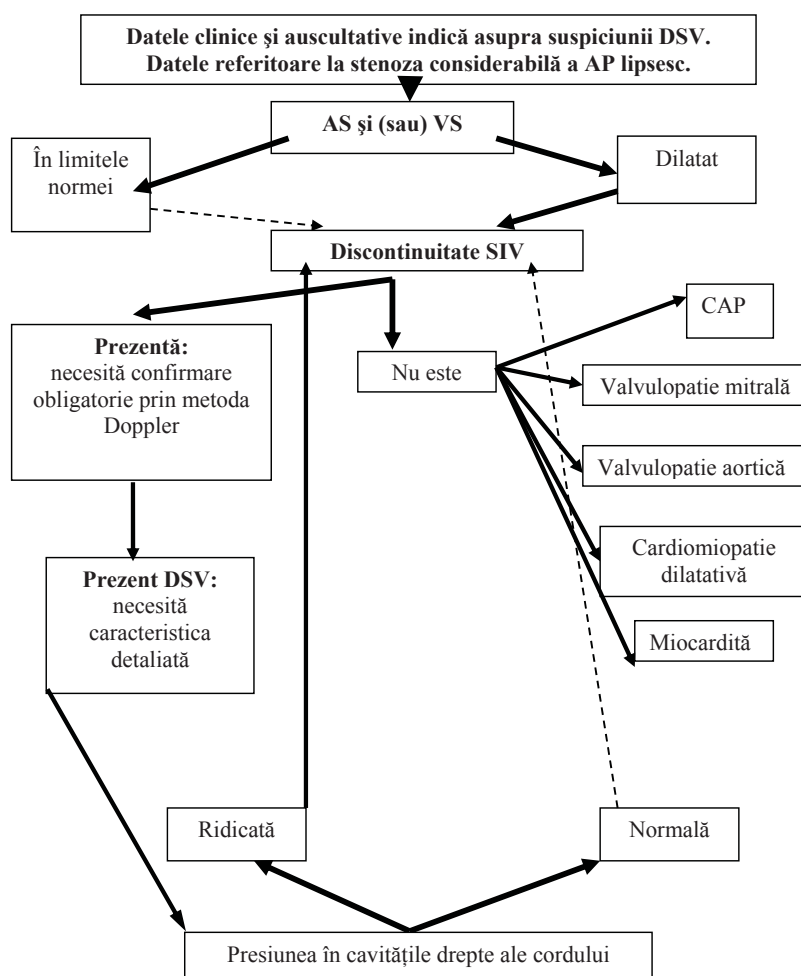
În continuare examinăm SIV. Dacă depistăm o discontinuitate a septului, pentru a afirma prezența unui DSV, este necesar să-l confirmăm, constatând prezența jetului sangvin prin defect cu ajutorul metodei Doppler pulsatil, continuu și color. Depistarea ecocardiografică a unui DSV mare, de obicei, nu prezintă dificultăți. DSV de dimensiuni medii impune o analizare detaliată din toate incidențele care permit vizualizarea lui. Depistarea DSV de dimensiuni mici, în special a celor cu localizarea în regiunea SIV muscular, poate fi foarte dificilă. În acest caz, avem un tablou auscultativ clasic al unui DSV, ceea ce indică

asupra direcției de căutare. Mărirea presiunii în cavitățile drepte ale cordului, de asemenea, impune căutarea cauzei care o determină.

În cazul unui DSV de dimensiuni mici, în special localizat în partea musculară a SIV, volumul jetului prin defect este nesemnificativ și nu provoacă dereglări hemodinamice. La pacienți cu astfel de MCC, în lipsa altor cardiopatii, dimensiunile cavităților cordului și presiunea în cavitățile drepte rămân în limitele normei (figura 1).

Considerăm necesară evidențierea următoarelor aspecte importante în diagnosticul ECOCG al DSV:

- dacă depistăm un DSV, este necesar să prezentăm în raportul ECOCG caracteristica lui detaliată: localizarea, dimensiunile, direcția, volumul și gradientul presional maximal al jetului sangvin prin defect;
- calculăm minuțios presiunea în cavitățile drepte ale cordului cu ajutorul uneia din trei metode posibile (utilizând gradientul regurgitant prin valva



Notă: liniile punctate indică asupra faptului că, chiar în cazul dimensiunilor normale ale cavităților stângi ale cordului și presiunilor normale în cavitățile drepte, dacă avem datele auscultative corespunzătoare, este posibilă existența unor DSV mici fără repercusiuni hemodinamice.

Figura 1. Algoritm diagnosticului ecocardiografic în caz de suspiciune a DSV.

tricuspidă sau pulmonară, sau gradientul jetului prin defect) și indicăm rezultatul în raportul investigației, folosind date numerice (mm Hg);

- un DSV perimembranos necesită o atenție deosebită în cazul localizării lui sub valva Ao sau tricuspidă, care poate masca dimensiunile reale ale defectului. Dilatarea cavităților stângi ale cordului și mărirea presiunii în cavitățile drepte ne vorbesc despre prezența unui DSV hemodinamic important chiar în cazul în care dimensiunile lui, măsurate ecocardiografic, par să fie mici. În astfel de cazuri este indicat tratamentul chirurgical;

- în cazul unui DSV perimembranos în anevrism, gradul dereglărilor hemodinamice nu depinde de dimensiunile anevrismului la baza lui, ci de dimensiunile orificiului (orificiilor) în anevrism, care tocmai prezintă un DSV „efectiv”.

În cazul tetralogiei Fallot sau DSV cu stenoza considerabilă a arterei pulmonare, tabloul clinic și cel auscultativ pot fi variabile. Cianoza și/sau acrocianoza vizibilă pot fi prezente, dar și pot lipsi, de exemplu, la copiii cu TF clasică în primele luni ale vieții (în cazul lor, SaO<sub>2</sub> apreciată cu ajutorul pulsoxi-

metrului este puțin diminuată) și la pacienții cu DSV cu stenoza AP considerabilă (în acest caz SaO<sub>2</sub> poate fi normală sau ușor diminuată). (Cianoza periorală nu este un semn al MCC.)

Suflul la inimă poate fi foarte intensiv în cazul DSV cu stenoza AP considerabilă, dar lipsește la pacienții cu atrezia de arteră pulmonară. În toate aceste cazuri, examenul ecocardiografic relevă prezența unui DSV subaortic. Conduita de mai departe a medicului-ecocardiografist este prezentată în figura 2.

Stenoza de arteră pulmonară la pacienții cu tetralogia Fallot este totdeauna considerabilă. Dacă depistăm o stenoză de AP nepronunțată la un pacient cu DSV subaortic mare și dextrapozitia aortei, este vorba de o MCC cu mărirea volumului circuitului mic, care conduce foarte rapid la evoluția hipertensiunii pulmonare spre un stadiu ireversibil. Tactica de tratament în aceste cazuri este absolut diferită. Dacă depistăm o stenoză de AP moderată (gradientul presional VD-AP 25-45 mm Hg), în primul rând este necesar să ne asigurăm că gradul stenozei a fost apreciat corect și să evaluăm TEVD și artera pulmonară la toate nivelurile ei (figura 4). În continuare, putem formula diagnos-

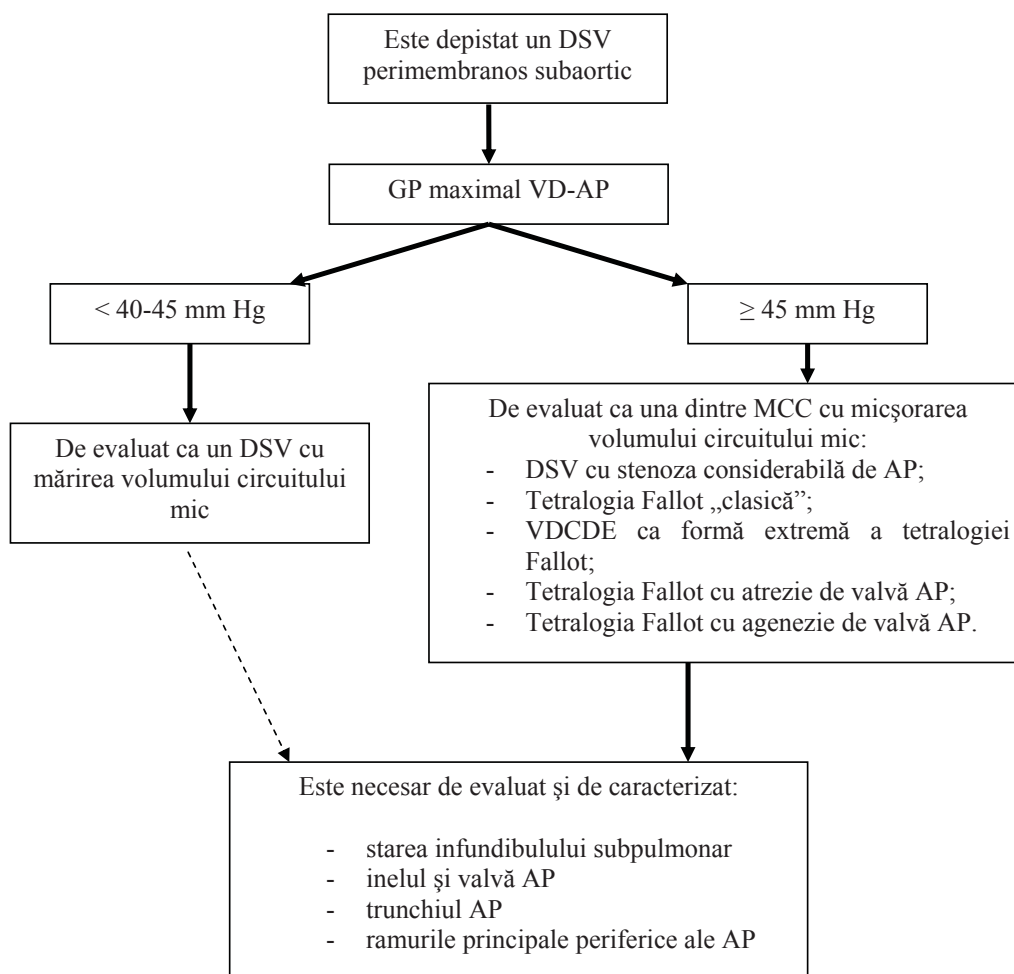


Figura 2. Conduita medicului-ecocardiografist în caz de depistare a unui DSV subaortic.

ticul de DSV cu stenoza arterei pulmonare. Având în vedere că stenoza moderată de AP nu totdeauna este suficientă pentru protecția stabilă a plămânilor, cazul urmează a fi evaluat ca unul cu DSV cu mărirea volumului circuitului mic.

Algoritm diagnosticului ECOCG în caz de suspiciune la TF sau stenoză AP izolată este prezentat în figură 3. Figura 4 prezintă algoritmul evaluării ecocardiografice în caz de stenoză a arterei pulmonare.

În cazul TF, examenul ecocardiografic relevă: prezența unui DSV subaortic; aorta „călare” pe SIV, dextrapoziționată; relația spațială normală a vaselor magistrale; hipertrofia VD (care poate fi minimală la nou-născuți), stenoza considerabilă de arteră pulmonară.

Deplasarea aortei spre VD cu  $\geq 50\%$  poate indica asupra unei variante de VDCDE cu DSV, stenoză AP considerabilă și relația spațială normală a vaselor magistrale („forma extremă a tetralogiei Fallot”). Diagnosticul diferențial al acestor malformații continuă

să provoace uneori discuții aprinse între specialiștii în domeniu. Deplasarea completă a aortei spre VD, lipsa de continuitate mitroaortică, prezența conusului subaortic indică asupra VDCDE (figura 3).

În caz de atrezie de valvă AP, jetul sangvin prin valvă nu se constată, dar putem vizualiza trunchiul și ramurile arterei pulmonare, ca regulă, hipoplaziate, care de obicei se alimentează retrograd prin CAP sau arterele colaterale.

În caz de agenezie de valvă AP, cu ajutorul metodei Doppler ECOCG depistăm semne de stenoză considerabilă la nivelul valvei, însă valva însăși este rudimentară, se vizualizează dificil, paralel cu stenoza există și regurgitarea considerabilă a AP. La acești pacienți inelul arterei pulmonare poate fi normal sau hipoplazic, trunchiul și ramurile (îndeosebi) sunt dilatate, uneori anevrismatic (figura 3).

Prezența hipoplaziei VS și/sau hipoplaziei ramurilor periferice ale AP dictează necesitatea corecției

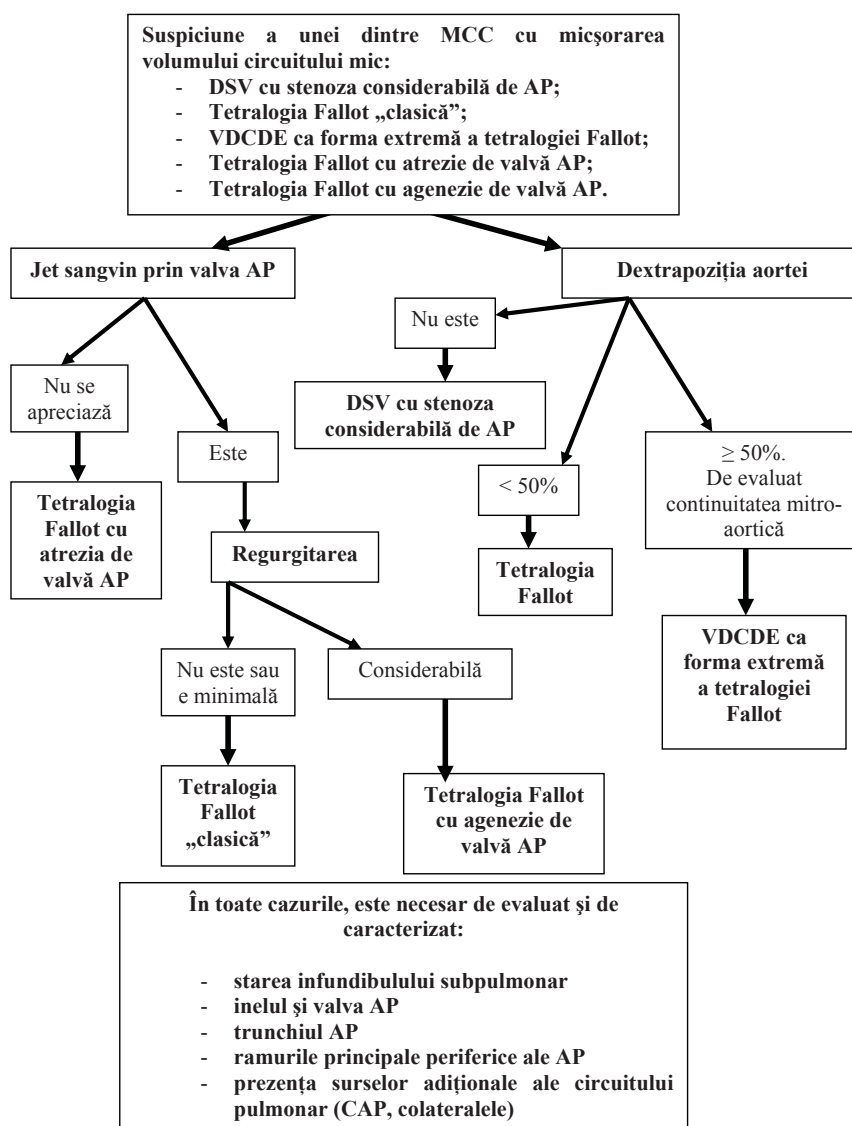


Figura 3. Algoritm diagnosticului ecocardiografic în caz de suspiciune a tetralogiei Fallot.

chirurgicale pe etape, prima etapă fiind aplicarea anastomozei sistemico-pulmonare.

Stenoza de arteră pulmonară este un semn diferențial în clasificarea unei MCC ca fiind una cu mărirea sau cu micșorarea volumului circuitului mic. În așa caz, raportul investigației ECOCG trebuie să releve caracteristica TEVD (prezența, gradul și extindere a hipertrofiei infundibulului) și a arterei pulmonare la toate nivelurile: dimensiunile inelului, caracteristica valvei, dimensiunile trunchiului și ale ramurilor principale, caracteristica bifurcației, prezența comunicațiilor patologice (CAP, arterele colaterale) (figura 4).

**Concluzie.** Pentru efectuarea diagnosticului topic ecocardiografic corect, care permite stabilirea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale, se propune utilizarea algoritmilor de diagnostic propuși de noi în caz de suspiciune a defectului septal ventricular și tetralogiei Fallot, și de evaluare a arterei pulmonare.

#### Bibliografie selectivă

1. Anderson R.H., Weinberg P.M. *The clinical anatomy of tetralogy of Fallot*. In: *Cardiol.Young.*, 2005, 15 (Suppl. 1), p. 38-47.
2. Adams D.B., RCVT, RDMS, Kisso K., RCVT, RDMS, *Hemodynamics for the Sonographer*. In: *J. Am. Soc. Ecocardiogr.*, 1988, vol. 1, nr. 2, p. 158-161.
3. Apetrei A. *Ecocardiografie*. București, 1990.
4. Artigou J-Y, et al. *Cardiologie et maladies vasculaires*. Societe Francaise de cardiologie. Paris, Masson, 2007.
5. Ciubotaru A. *Optimizarea tratamentului chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale cu șuntare intracardiacă și prognozarea complicațiilor*. Autoref. tezei dr. hab. în medicină. Chișinău, 2006.
6. Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. *Feigenbaum's echocardiography*. 6th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
7. Kachaner J. et al. *Cardiologie Pediatrice*. Paris, 1991.

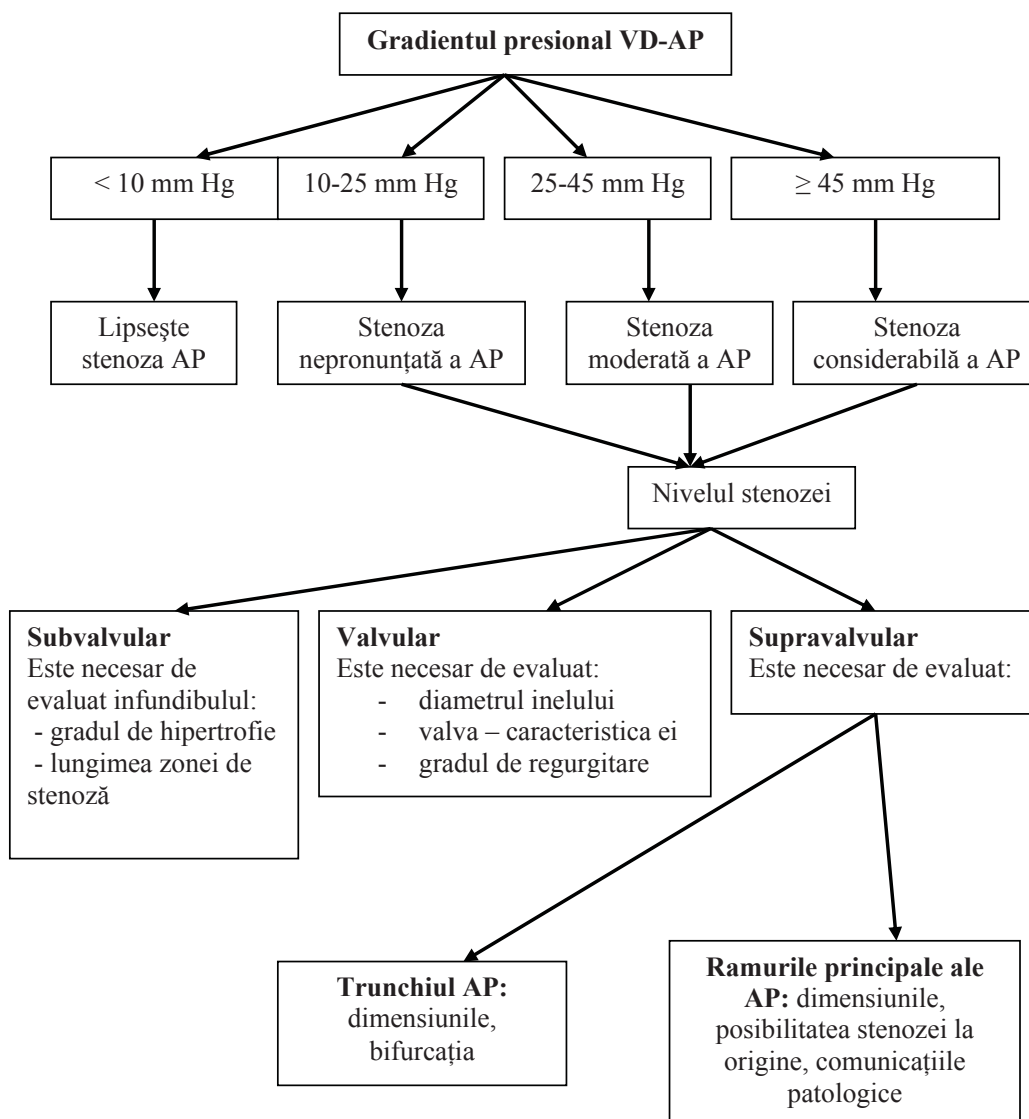


Figura 4. Algoritmul evaluării ecocardiografice în caz de stenoză a arterei pulmonare.



8. Sidi D. *Maladies cardiaques de l'enfant. Des bo-  
uleversements considerables*. In: La revue du praticien.  
2006, tome 56, nr 6, p. 597-598.

9. Singh V. N. *Ventricular Septal Defect*. [online].  
Medline, last update 19.08.2008. <http://emedicine.medscape.com/article/900108-overview#section~AuthorsandEditors#section~AuthorsandEditors>.

### Rezumat

În baza examinării ecocardiografice și studierii rezulta-  
telor intraoperatorii a pacienților cu MCC, operați în secția  
de cardiocirurgie MCC a Centrului de Chirurgie al Inimii,  
autorul a elaborat algoritmi diagnosticului ecocardiografic  
în caz de DSV, tetralogia Fallot și stenoza arterei pulmonare.  
Utilizarea lor va permite efectuarea diagnosticului topic  
ecocardiografic corect și stabilirea timpurie a indicațiilor  
pentru tratamentul chirurgical al MCC.

### Summary

The experience of the ecocardiographic examination  
and the study of the intraoperative results of the patients  
with congenital heart diseases, operated on in the Centre  
of cardiac Surgery permitted to elaborate the algorithms  
for ECOCG diagnosis and decision of surgical treatment  
in the case of ventricular septal defect, tetralogy of Fallot  
and pulmonary stenosis, thus determining the estimation  
of haemodynamic disturbances and the choice of cardiac  
surgery.

### Резюме

На основании опыта эхокардиографического об-  
следования и изучения интраоперационных данных  
пациентов с ВПС, оперированных в Центре Хирургии  
Сердца, автор разработала алгоритмы эхокардиографи-  
ческой диагностики в случае ДМЖП, тетрады Фалло  
и стеноза легочной артерии, что позволит провести  
своевременную и правильную ЭХОКГ диагностику  
и определение показаний к хирургическому лечению  
данной категории больных.

## POSSIBILITĂȚILE RECONSTRUCTIVE DE CORECȚIE ÎN VALVULOPATIILE AORTICE DOBÂNDITE

*Vitalie Moscalu*, cardiocirurg,  
conf. cercet., dr. în medicină  
IMSP SCR, Laboratorul științific de  
cardiocirurgie

**Introducere.** Operația de elecție în corecția viciilor  
Ao dobândite rămâne înlocuirea valvei cu o proteză  
mecanică sau biologică. Necesitatea administrării  
preparatelor anticoagulante la implantarea unei pro-

teze mecanice, degenerarea și calcificarea protezelor  
biologice, pericolul apariției endocarditei de proteză  
sunt cauzele apariției complicațiilor specifice în peri-  
oada tardivă după operație. Alternativa în rezolvarea  
acestor probleme sunt **operațiile plastice reconstructive**  
(OPR) în aceste valvulopatii [2, 3, 4, 6, 8, 11].

Este dovedită prioritatea acestor operații față de  
protezările valvulare. Mai mult ca atât, industria bio-  
tehnologică produce o serie de materiale și construcții  
utile pentru efectuarea acestor operații. Cu toate ace-  
stea, este menționată o rată înaltă de recidive ale pato-  
logiilor valvulare după reconstrucție, multe dintre ele  
necesitând reoperație [5, 7, 8, 10].

Devine tot mai clar faptul că efectuarea unei co-  
recții reconstructive e imposibilă fără a cunoaște me-  
canismul de dezvoltare a valvulopatiei, fără a evalua  
morfometric structurile complexului valvular, fără a  
aprecia indicii hemodinamici ce caracterizează gra-  
dul de afectare valvulară [1, 9, 10].

Cele menționate determină actualitatea subiectu-  
lui abordat, având ca scop căutarea de noi soluții în  
tratamentul chirurgical al acestor patologii. Ca o al-  
ternativă a substituirii valvulare cu grefe artificiale se  
propun o serie de tehnici chirurgicale reconstructive,  
care asigură o corecție eficientă și durabilă în valvulo-  
patiile dobândite. Acestea sunt inofensive, mai puțin  
costisitoare și pot înlătura apariția unor complicații  
specifice, legate de implantarea protezelor valvulare.

**Material și metode.** În lotul de studiu au fost in-  
cluși 126 pacienți, inclusiv 43 (34,1%) bărbați și 83  
(65,9%) femei. Etiologic majoritatea pacienților erau  
cu afecțiuni reumatismale, 100 din ei prezentau ste-  
noză aortică, inclusiv largă – 55 (51,4%) cazuri, mo-  
derată – 42 (39,3%) cazuri, 9 (8,4%) – severă.

Insuficiența aortică a fost diagnosticată în 100  
cazuri, inclusiv gr. I – 8 (7,3%) cazuri, gr. II – 68  
(62,4%), gr. III – 31 (28,4%), gr. IV – la 2 (1,8%)  
pacienți. Afecțiunile degenerative ale cuspelor valvei  
Ao s-au stabilit în 15 cazuri, 4 pacienți au fost spita-  
lizați cu clinică cu endocardită infecțioasă. Afecțiuni  
asociate a valvei mitrale au fost stabilite în 115 cazuri,  
insuficiența tricuspă funcțională – în 120 cazuri.

Semne de hipertensiune pulmonară prezentau la  
internare 119 pacienți, inclusiv avansată – 52 (43,7%)  
dintre ei. Distribuția pacienților cu semne de insufi-  
ciență cardiacă, conform clasificăției NYHA, a fost  
următoarea: II – 12 (9,6%) cazuri, III – 55 (44,0%),  
IV – 58 (46,4%). În 30 (23%) cazuri persoanele au  
suportat operații la cord în antecedente (26 – comisu-  
rotomii mitrale, 4 – protezare valvulară).

Majoritatea pacienților erau dependenți de un tra-  
tament medicamentos preoperator: inhibitori ACB –  
42 (45,7%), blocatori de Ca – 37 (33,9%), B-blocanți  
– 85 (86,7%), diuretice – 106 (92,2%), glicozide car-

diace – 25 (22,9%), anticoagulante – 32 (29,4%), 47 (38,9%) pacienți aveau dereglări de ritm cardiac de tip fibrilație (41) și flutter atrial (6), 88 (69,8%).

Intraoperator au fost stabilite următoarele schimbări morfologice ale complexului valvular aortic: stenoză valvulară – 107 (84 %), calcificare gr. I – 27 (21,4%), gr. II – 24 (19,0%), gr. III – 5 (4,0%), vegetații – 5 (4,0%), valva Ao bicuspidă – 4 (3,2%), prolaps de cuspe – 18, retractarea cuspelor – 26, fibroză marginală – 106 (86,9%), dilatarea sinusurilor Valsava – 8, dilatarea Ao ascendente ușoară (3-3,5 cm) – 106 (86,9%), moderată (3,5 – 4,5 cm) – 6 (4,8%), considerabilă (> 4,5 cm) – 14) și disecție de Ao – 1 (0,8%) caz. Acești factori determină, în mare măsură, și posibilitățile reconstructive în tratamentul chirurgical al acestor afecțiuni valvulare.

**Investigații.** Au fost utilizate examenul obiectiv, diagnosticul funcțional ECG, EcoCG, examenul radiologic, ventriculografia, coronarografia, RMN, TC, monitoringul invaziv hemodinamic perioperatoriu, anchetarea pacienților în perioada de lungă durată.

**Analiza statistică** a fost efectuată utilizând metode-standard, incidența fenomenelor a fost comparată prin criteriul Student și  $X^2$ , investigațiile multifactoriale au corespuns analizei succesive Walde.

**Tehnici chirurgicale de plastie a valvei aortice.** Criteriile de selecție a pacienților pentru plastie valvulară aortică includ: regurgitare aortică, calcificare minimă a valvei aortice, flexibilitate adecvată a foițelor valvulare, lipsa unei alte valvulopatii care să necesite protezare și constatarea unei funcții miocardice adecvate.

Ecocardiografia 2D și Doppler sunt esențiale în alegerea tehnicii chirurgicale, oferind date foarte precise privind anatomia și funcția valvei aortice. De asemenea, este obligatorie ecocardiografia intraoperatorie și ETE timpurie postoperatorie.

Tehnicile de plastie valvulară se adaptează fiecărui tip de leziune [9].

**Rezultate imediat postoperatorii.** Operațiile reconstructive au fost posibile la 126 pacienți cu valvulopatii aortice, majoritatea dintre ei având afecțiuni polivalvulare – mitral-aortice, mitral-aortice-tricuspidiene. Toți pacienții au fost operați în condiții de CEC, cu hipotermie 28–32° și protecția miocardului, utilizând cardioplegia farmacologic-sangvină, administrată antegrad, selectiv în lumenul arterelor coronariene. Durata medie a clampajului Ao a alcătuit 151,82±3,49 minute, timpul CEC – 179,99±4,39 minute.

În funcție de timpul lezional, au fost aplicate o serie de **tehnici reconstructive**, ce au determinat caracterul operațiilor efectuate (tabelul 1).

Tabelul 1

**Plastia valvei Ao tehnici operatorii**

Tip lezional	Procedee/tehnici reconstructive	Nr. cazuri
I	• Cuspoplexie	11
	• Excizia vegetațiilor	2
	• Cuspoplexie	8
	• Rezecție de cuspe	3
	• Resuspendare	8
	• Anuloplicații subcomisurale	28
	• Reimplantarea complexului valvular în proteza vasculară (op. David)	3
III	• Rezecție parietală	110
	• Comisurotomie	98
	• Decalcinare	11

Gradientul transvalvular după o plastie de valvă aortică s-a diminuat de la 26,6±15,88 mm Hg la 13,34±3,73 mm Hg. Volumul regurgitant la valva Ao preoperator a constituit în medie gr. 2,62±0,36, care după o corecție reconstructivă s-a redus până la gr. 1,25±0,26. Regurgitare reziduală > gr. II a fost atestată la 1 pacient, care a fost ținută sub observație în dinamică o perioadă de lungă durată.

Postoperatoriu în toate cazurile ECO-cardiografic a fost înregistrată o evoluție pozitivă a parametrilor hemodinamici, micșorarea cavităților cordului, o tendință de micșorare a gradului de hipertrofie a miocardului și a suprasolicitării lui de volum. **Letalitatea postoperatorie** în acest grup de pacienți a constituit 5% (7 cazuri). **Complicații specifice** determinate de tehnicile operatorii de plastie aortică nu au fost constatate.

**Starea postoperatorie a pacienților** s-a caracterizat prin restabilirea ritmului sinusal în 32 (32,8%) cazuri, micșorarea gradului de hipertrofie miocardică evaluată la ECG, diminuarea indicelui cardiotoracic radiologic de la 58,24±2,6% până la 43,4±2,1%. Semne de insuficiență cardiacă dependentă de tratament medicamentos au fost prezente la 19 (16,7%) pacienți. Redistribuirea bolnavilor conform clasei funcționale NYHA a fost următoarea: clasele funcționale I-II – în 95 (75,4%) cazuri, III – în 18 (14,3%), 13 (10,3%) au rămas în clasa funcțională IV.

**Rezultate de lungă durată.** În perioada postoperatorie tardivă au fost supravegheați 102 (81%) pacienți în termene de la 2 la 144 de luni (media – 45,68±3,98). Astfel, 84 (82,4%) din pacienții intervievați au menționat o dinamică pozitivă în evoluția bolii, nefiind dependenți de un tratament medicamentos stabil.

Marea majoritate a pacienților investigați prezentau parametri hemodinamici buni, ceea ce confirmă o corecție adecvată a leziunilor Ao după o corecție

reconstructivă. Astfel, gradientul transvalvular nu a avut o dinamică vădit negativă, cu o stabilitate a corecției efectuate (tabelul 2).

Recidive ale patologiei aortice au fost constatate în 9 cazuri – (5%) și prezentau mărirea gradului de regurgitare postoperatorie până la gr. III, alți 5 pacienți au revenit în clinică după o cumisurotomie Ao și rezeecție parietală a cuspeilor, cu o creștere pe parcursul anilor a gradientului transvalvular mediu de la  $14,6 \pm 2,3$  postoperatoriu până la  $38,3 \pm 6,5$  mm Hg la o perioadă de durată. Recidiva patologiilor a apărut în medie peste  $45,9 \pm 8,76$  luni postoperatorii.

Reoperații la valva Ao au necesitat 3 (2%) pacienți. Intraoperatoriu s-a înregistrat avansarea proceselor fibrotice ale cuspeilor valvulare, rigiditatea lor, cu mărirea gradului de stenozare și incompetență valvulară. Decese postoperatorii după reoperații nu s-au înregistrat. Supraviețuirea la 10 ani în acest grup de pacienți a alcătuit  $81,2 \pm 2,6$  ani.

Comparând curbele de supraviețuire cu grupul de bolnavi care au suportat dublă protezare mitro-aortică, s-a stabilit că în aceleași termene supraviețuirea s-a aflat la un nivel de  $63,6 \pm 4,2$ , ceea ce este statistic veridic mai joasă ca la pacienții la care valva Ao a fost păstrată. Analizând starea funcțională a bolnavilor, putem constata că semne de insuficiență cardiacă gr. III-IV NYHA persistau la 15 (69%), ceilalți 74 (83,1%) se aflau în clasele funcționale I-II.

Toate acestea confirmă faptul că tehnicile reconstructive aplicate la valva Ao se caracterizează prin eficacitate postoperatorie și durabilitate de durată și pot fi acceptate ca o alternativă protezării valvulare.

**Discuții.** Abordarea funcțională a valvei aortice se bazează pe o mai bună cunoaștere a anatomiei valvei aortice și a fiziopatologiei regurgitării aortice [1, 7, 8, 9].

Dificultatea plastiilor valvei aortice constă în necesitatea recunoașterii exacte a leziunilor respon-

sabile de regurgitarea aortică și selectarea tehnicilor operatorii adecvate. Din acest motiv, este foarte utilă **clasificarea funcțională a anomaliilor rădăcinii aortice**, propusă de El Khoury [9], care determină posibilitățile reconstructive în insuficiența aortică.

Ecocardiografia este cea mai bună metodă de evaluare a rădăcinii aortei și de determinare a mecanismului insuficienței aortice. Această metodă permite evaluarea numărului, calității și morfologiei cuspeilor aortice, de asemenea asigură măsurarea diametrului inelului aortic, al sinusurilor aortice, al joncțiunii sinotubulare și al aortei ascendente. În plus, trebuie măsurată înălțimea cuspeilor și nivelul lor de coaptare. Cea mai importantă informație necesară este legată de grosimea, mobilitatea și aspectul general al cuspeilor aortice [7, 12].

Experiențele noastre confirmă faptul că operațiile reconstructive la valva aortică la pacienții cu vicii cardiace polivalvulare se caracterizează prin rezultate bune pe termen lung. Momentul-chee pentru reconstrucția valvei este aprecierea indicațiilor absolute și contraindicațiilor pentru aceste intervenții. Desigur, au importanță și posibilitățile tehnologice, tradițiile clinicii, nivelul chirurgiei, dorința pacientului, experiența chirurgului.

**Concluzii.** Tehnicile reconstructive la valva Ao sunt o alternativă acceptabilă protezării valvulare. Se cere să fie respectate o serie de condiții obligatorii în efectuarea acestor operații: prezența unei anatomii acceptabile pentru aplicarea procedurilor reconstructive; cunoașterea mecanismului de dezvoltare a incompetenței valvulare; posedarea materialelor și dispozitivelor cu un design special pentru realizarea operațiilor; acumularea experienței necesare de către o echipă dedicată, ce include un cardiolog-specialist în ECO-cardiografie și un chirurg-expert, care ar putea întocmi planul chirurgical, înainte de a intra în sala de operație.

Tabelul 2

**Parametrii ECO-cardiografici după plastiile de valvă Ao tardiv**

Parametrii ECO-cardiografici	Postoperatoriu	Tardiv	P
AS (cm)	$4,96 \pm 0,85$	$4,83 \pm 1,06$	<0,001
AD (cm)	$5,32 \pm 1,09$	$5,13 \pm 1,19$	<0,001
Ds VS (cm)	$3,73 \pm 0,91$	$3,9 \pm 1,99$	<0,001
Dd VS (cm)	$5,12 \pm 0,99$	$5,31 \pm 1,03$	<0,001
Vtd VS (ml)	$138,93 \pm 52,43$	$163,14 \pm 81,26$	<0,001
Vts VS (ml)	$66,21 \pm 32,27$	$71,17 \pm 55,48$	<0,001
VD (cm)	$2,67 \pm 0,48$	$2,67 \pm 0,48$	<0,001
PSVD mmHg	$39,36 \pm 8,44$	$36,67 \pm 11,43$	<0,001
FS vs %	$31,77 \pm 4,16$	$31,13 \pm 6,23$	NS
FE vs %	$58,35 \pm 7,41$	$58,18 \pm 9,82$	NS
Gradientul pres. VAo (mmHg)	$15,49 \pm 7,20$	$17,37 \pm 9,56$	NS
Gradul de regurgitare mediu	$1,42 \pm 0,16$	$15,54 \pm 0,29$	NS

**Bibliografie selectivă**

1. Харингер В., Батрынак А., Петиг К. и др. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2001, № 2, с. 67-72.
2. Antunes M.J. In: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1997, no. 11, p. 266-267.
3. Cabrol C., Guirandon G., Bestrand. In: *Arch. Mal. Coeur.*, 1966, vol. 59, p. 1305- 1312.
4. Carpentier A. J. In: *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, vol. 86, no. 3, p. 323-337.
5. Cosgrove D., Fraser C. In: *Oper. Tech. Cardiac. Thorac. Surg.*, 1996, vol. 1, p. 30-37.
6. Duran C.M.G., Gallo R., Kumar N. J. In: *Card. Surg.*, 1995, vol. 10, p. 1-9.
7. Kawazoe K., et. al. In: *The Journal of Toracic and Cardiovascular Surgery*, 2003, vol. 126, no. 3, p. 1-4.
8. Kunzelman K.S., Grande K.J., David T.E. et. al. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, vol. 107, no. 1, p. 162-170.
9. El Khouri G. Vanoverschelde J.L., Gliner D. et al. In: *Eur. J. Cardiorac Surg.*, 2004, vol. 26, p. 628-633.
10. Rao V., Van Arsdell G.S., David T.E. et al. In: *Circulation*, 2000, vol. 102, p. 111-140.
11. Ross D.N. In: *Lancet*, 1963, no. 1, p. 571-574.
12. Sarsam M.A., Yacoub M. J. In: *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, vol. 105, no. 3 p. 435-438.

**Rezumat**

Dificultatea plastiilor aortice (Ao) constă în necesitatea cunoaşterii exacte a leziunilor responsabile de regurgitarea aortică. În lotul de studiu au fost incluşi 126 de pacienţi cu afecţiuni valvulare Ao dobândite. În majoritatea cazurilor, ECO-cardiografic a fost constatat un mecanism complex de insuficienţă a Ao. Tehnicile operatorii au fost alese în conformitate cu tipul lezional al valvulopatiei.

Gradientul transvalvular Ao şi gradul de insuficienţă Ao după o corecţie reconstructivă au fost în descreştere în toate cazurile. Regurgitaţii reziduale minimale au fost înregistrate la 30 pacienţi (23,8%). Recurenţa patologiilor la 5 şi 10 ani postoperatorii a fost depistată în 13 (10,3%) cazuri, reoperaţii au necesitat 6 (4,8%) pacienţi. Sunt determinate o serie de condiţii obligatorii pentru efectuarea reconstrucţiilor valvulare Ao.

**Summary**

The difficulty of aortic valve plasties lies in recognizing the lesions responsible for aortic regurgitation. The study group included 126 valvular patients, whom were performed reconstructive techniques of operation in the Ao position. In most of cases there was settled by ECO-cardiography a complex mechanism of Ao insufficiency. The differentiation of surgical repair techniques depending upon the predominant type of lesion. The transvalvular gradient and degree of Ao insufficiency decreasing in all

the cases. A minimal residual regurgitation was registered in 30 (23,8%) patients. A follow up study was managed at 5 to 10 years postoperatively; recurrence of pathologies was detected in 13 (10.3%) cases, 6 (4.8%) patients required reoperations. There is a series of mandatory conditions in carrying out these operations.

**Резюме**

Выполнение пластических операций на Ao клапане требуют знания особенностей анатомии развития порока. Оперированы 126 пациентов с различными патологиями Ao клапана. Методом ЭХО-кардиографии выявлен комплексный механизм развития Ao недостаточности. Техника операции выбрана в соответствии с типом повреждения Ao клапана. После коррекции во всех случаях снизился градиент давления и степень регургитации на Ao клапане, 30 пациентов (23,8%) имели минимальные остаточные регургитации. Рецидив порока в течение 5-10 лет обнаружен в 13 (10,3%) случаев, в реоперации нуждались 6 (4,8%) пациентов. Выделен ряд обязательных условий для выполнения этих операций.

## CARDIOPLEGIA CALDĂ SANGVINĂ SUPLIMENTATĂ CU MG++

*Iurie Guzgan*, dr. în medicină, chirurg-perfuziolog, *Vitalie Moscalu*, dr. în medicină, cardiochirurg, *Eugen Vârlan*, dr. în medicină, chirurg-perfuziolog, *Gheorghe Manolache*, dr. în medicină, cardiochirurg, *Vladislav Morozan*, dr. în medicină, cardiochirurg, *Svetlana Cocias*, doctor-laborant, *Mihai Dogot*, doctor-laborant, *Maria Iacovenco*, doctor-laborant  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** La etapa actuală, cele mai importante domenii de cercetare legate de protecţia miocardului sunt: sindromul reperfuziei (leziunile cordului); infarctul miocardic dezvoltat acut; adaosurile metabolice pentru îmbunătăţirea soluţiilor cardioplegice.

Datele referitoare la avantajele sau dezavantajele metodelor de cardioplegie prezentate de numeroşi cercetători, sunt extrem de contradictorii şi cu multe semne de întrebare [1, 2]. O problemă aparte ţine de temperatura soluţiei cardioplegice. Această dilemă este prezentată de Buckberg în 1993 şi până astăzi nu este soluţionată.

Metaanaliza studiilor randomizate, efectuată de prof. Fremes şi coautorii (2006), a încercat să răspun-



dă la întrebarea despre superioritatea unei sau altei metode de cardioplegie, comparând cardioplegia cristaloïdă (CC) cu cea sangvină (BC), dar s-a confruntat cu anumite dificultăți, remarcând, totuși, superioritatea BC. Studiul mai recent din UK, prezentat de Jakob și col. [3], arată că 56% din chirurghi folosesc BC rece, 14% – BC caldă, 14% – CC.

Noi avem experiență pozitivă de folosire a cardioplegiei combinate cristaloïd-sangvine reci după metoda originală [4], aplicată la peste 3000 de pacienți. Însă experiența unor centre avansate confirmă o incidență a contracturilor miocardului între 20% și 80%, disfuncția ventriculară postischemică de la 3% la 7%, infarctul miocardic aproape de 20% [5]. Astfel, este imperativă elaborarea noilor strategii pentru protecția inimii în cardiochirurgie.

**Scopul studiului** a fost evaluarea eficienței cardioplegiei intermitente calde sangvine conform protocolului Calafiore (1995) și Casalino et. al. (2008) [7], modificat ulterior de noi prin adaosul de magneziu sulfat în flux continuu, în timpul operațiilor cu circulație extracorporală și arest cardiac.

**Material și metode.** Studiul a inclus 94 de pacienți supuși operației de by-pass în secția de chirurgie a viciilor cardiace dobândite a Spitalului Clinic Republican în perioada 2010–2011.

Pacienții cu insuficiență renală și/sau cu cardioversie înainte de operație, EF<35 nu au fost incluși în acest studiu. 49 de bolnavi au fost incluși în grupul cu cardioplegie caldă sangvină (I gr.) și 45 – în grupul cu cardioplegie cristaloïd-sangvină rece (gr. 2). În ambele cazuri a fost folosită cardioplegia antegradă în bulbul aortic. Starea clinică a pacienților nu prezenta diferențe în ambele grupuri [tabelul 1].

S-au folosit **metodele de anestezie** tradiționale: inducția cu midazolam (0,05 mg/kg), propofol (1 mg/kg) și fentanil (1-2 mg/kg). By-passul cardiopulmonar s-a efectuat prin canularea aortei ascendente și a atrului drept cu canula dublu-etajată. Pentru oxigenarea sângelui a fost folosit oxigenatorul „Terumo Capiox

CXSX 25”. Pacientului i s-a administrat heparină în proporție de 300 U/kg pentru atingerea  $ACT \geq 480$  s.

**Tehnici chirurgicale.** Aceeași tehnică chirurgicală a fost folosită în ambele grupuri. Ca material de grefă au fost folosite LIMA și vena safenă. Anastomozele distale au fost aplicate în timpul clampării aortice. Anastomozele proximale au fost efectuate pe fondul clampării parțiale a aortei ascendente după pornirea cordului.

**Cardioplegia** a fost administrată în rădăcina aortei imediat după clamparea aortei. În grupul 1, soluția cardioplegică se obținea prin amestecul soluției cristaloïde nr. 1 sau nr. 2, t 2<sup>o</sup>–4<sup>o</sup>C, cu sânge în proporție de 3:1. Era administrată în bulbul aortic cu temperatura de 8<sup>o</sup>–12<sup>o</sup>C. Soluția de cristaloïzi nr. 1 conținea K<sup>+</sup> (24 mmol), Na<sup>+</sup> (110 mmol), Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> (1,8 mmol) și Cl<sup>-</sup> (160 mmol). La fiecare 20-25 de minute s-au administrat doze suplimentare a câte 500 ml de soluție cristaloïdă nr. 2, cu un conținut de K<sup>+</sup> de 6 mmol. Temperatura corpului a scăzut la un minim de 30<sup>o</sup> C. Reîncălzirea a fost inițiată în timpul finalizării ultimei anastomoze distale.

Pacienților operați în condiții de normotermie (grupul 2) li s-a administrat soluția cardioplegică pe bază de sânge deviat de la oxigenator printr-o linie separată. La ea se adauga un amestec din soluție de KCl 20%, 35 ml, și soluție de MgSO<sub>4</sub> 25%, încărcate într-o pompă-seringă de 50 ml. Volumul cardioplegiei era determinat de masa diastolică a ventriculului stâng, la fiecare gram revenind 2 ml de cardioplegie, iar proporția ei varia după cum se arată în tabelul 2.

**Teste de laborator.** Troponina I a fost măsurată în probele de sânge luate după intervenția chirurgicală. A fost folosit „cTnI Rapid Test Device” („MKBio GmbH”, Germania) – „visual immunoassay for the calitative detection of cardiac Troponin”. Astfel s-a constatat prezența sau lipsa troponinei I.

Au fost determinați markerii lezării țesutului muscular. În sânge s-a determinat activitatea creatinichinazei („MB Liquik Cor-K test”, Polonia) și „NAC

Tabelul 1

**Caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu**

Caracteristici	CPL caldă sangvină (n=49)	CPL cristaloïd-sangvină rece (n= 45)	P
Bărbați/Femei	40/9	38/7	
Vârsta	57,7±0,97	56,3±1,12	>0,05
LVEF	59,2±5,1	62,8±6,4	<0,01
Suprafața corporală	2,0±0,10	1,98±0,14	>0,05
NYHA clasa III	38	35	
clasa IV	11	10	
Timp de clampare a aortei	75±21	73±20	>0,05
Temperatura pacientului	35±1	31±1	<0,01
Număr de anastomoze distale	3,6±0,7	3,5±0,7	>0,05

immunoassay”, („EliTech”, Franţa). De asemenea, a fost măsurată activitatea aspartattransaminazei. Evaluarea datelor clinice postoperatorii s-a bazat pe cantitatea de cateholamine administrate în primele 24 de ore, durată de intubaţie, durata de şedere în unitatea de terapie intensivă.

Un aspect aparte îl prezenta restabilirea ritmului cardiac după declamparea aortei. A fost înregistrat numărul de defibrilări în fiecare grup.

Extubarea a fost efectuată de îndată ce pacienţii au putut să menţină schimbul de gaze adecvat, parametrii hemodinamici.

Semnificaţia statistică a diferenţei valorilor medii ale indicilor evaluaţi între loturi a fost determinată prin coeficientul de încredere t Student. Devierile indicilor s-au considerat statistic semnificative atunci când  $P < 0,05$ . Corelarea datelor a fost estimată prin intermediul coeficientului V-Pyrson [10].

**Rezultate și discuții.** Deoarece a fost efectuată determinarea calitativă a troponinei, I au fost considerate cazurile rezultatelor pozitive la 12 ore după operație. Birdi și col. [6] din Bristol Heart Institute au observat în cazul operațiilor de by-pass momentul de vârf al concentrației troponinei I între 8 și 12 ore de la declamparea aortei. În cazul nostru depistarea troponinei I nu a demonstrat diferențe între grupuri (Chi-square 0,887).

La majoritatea pacienților după operațiile cardiace are loc eliberarea sporită a CK-MB de la 6 la 8 ore, revenind la normal la 2-3 zile. Activitatea totală a CK are tendința de creștere mai lentă după operații pe cord, atingând vârful la aproximativ 21 de ore, revenind la normal în câteva zile. Termenul de 12 ore ne-a permis înregistrarea abnormităților la pacienții din grupurile de studiu.

Aceste teste au identificat păstrarea mai bună a re-

acțiilor de transfer al fosfaților energetici (high energy phosphates) pentru producerea creatinfosfatului, substrat al contracției musculare, în grupul 2, unde protecția miocardului a fost efectuată prin cardioplegie caldă sangvină. Tentativa de a folosi ca marker aspartattransaminaza nu a evidențiat careva deosebiri între grupurile de studiu.

La restabilirea contracțiilor miocardului grupul cu cardioplegie sangvină caldă a demonstrat o capacitate mai înaltă de restabilire a ritmului. Astfel, din 49 de pacienți inima s-a restartat spontan la 43. Cardioversie au necesitat 6 pacienți (13,9%), numărul total al defibrilărilor fiind 8. În grupul cu cardioplegie rece cristaloid-sangvină, din 45 de pacienți 17 (37,8%) au necesitat cardioversie, cu un număr total de 24 de defibrilări. Apariția blocului AV în ambele grupuri a fost exprimată la fel. Practic, nu au existat diferențe între necesitatea administrării cateholaminelor.

Durata aflării în secția de terapie intensivă a fost mai mare pentru grupul cu cardioplegie cristaloid-sangvină ( $2,9 \pm 0,4$ ), față de grupul cu cardioplegie caldă sangvină ( $25 \pm 0,3$ ).

Siguranța altor protocoale similare, bazate pe sânge cald, s-a afirmat deja în alte centre de chirurgie cardiacă [8]. Astfel, luând ca bază protocolul cardioplegiei propus de Casalino et al. [7] și suplimentând în permanență, în flux continuu, cardioplegia caldă sangvină cu  $MgSO_4$ , am obținut o metodă sigură de protecție prelungită a miocardului în operațiile cu circulație extracorporală și un stop cardiac stabil.

Originalitatea constă în asigurarea fluxului continuu al  $Mg^{++}$  la toate etapele de cardioplegie. S-a observat experimental că deficitul de  $Mg^{++}$  influențează direct nivelul substanței P, severitatea stresului oxidativ sistemic și duce la pierderea toleranței miocardului față de ischemie/reperfuzie [16]. Ca și în alte

Tabelul 2

**Modalitatea de administrare și dozarea cardioplegiei calde sangvine**

Locul administrării	Bulbul aortic
Presiunea în linie	Nu va depăși 130 mm Hg
Fluxul pompei cardioplegice	300 ml/min.
I doză (imediat după clampul aortal)	KCl – 150 ml/h + bol 2 ml KCl
II doză (după 25 min.)	KCl 120 ml/h
III doză (după 25 min.)	KCl 90 ml/h
IV doză (și restul) cu intervale de 25 min.	KCl 60 ml/h
Timpul dintre reperfuzii	20-25 min.

Tabelul 3

**Markerii enzimatici ai ischemiei la pacienții cu by-pass**

Ferment	Cardioplegie caldă sangvină	Cardioplegie rece cristaloid-sangvină	P
CK-MB	76,9±11,4	139,4±25,7	< 0,05
CK-NAC	656,4±60,71	1391,6±122,8	<0,001

țesuturi, în aceste condiții, conform ipotezei emise de Kramer et. al. (2009), substanța P poate iniția o cascadă de reacții inflamatorii oxidative, cu impact destructiv. Ca urmare, survin cardiomiopatia, disfuncția cardiacă, intoleranța miocardului la factorii stresanți suplimentari. Astfel, deficitul de magneziu scade rezistența miocardului la ischemie/reperfuzie, marcată prin afectări oxidative și pierderi enzimaticice, fiind ulterior un substrat pentru insuficiența cardiacă.

Concentrația sporită a  $Mg^{2+}$  extracelular are un efect cert protectiv după reperfuzia miocardului ischemizat atât la om [9], cât și pe modele experimentale [10]. Cercetările anterioare, efectuate de colectivul nostru, au determinat concentrația optimă a magneziului în cardioplegie ca fiind în mărime de 2,5 mmol/l, deoarece numai la această concentrație se observă eliberarea maximală a calciului în sinusul coronarian.

Pe lângă stresul oxidativ, supraîncărcarea cu  $Ca^{2+}$  este factorul principal care provoacă lezarea țesuturilor în sindromul ischemic /reperfuzie a inimii [11, 12]. Supraîncărcarea cu  $Ca^{2+}$ , la fel ca scăderea potențialului membranelor mitocondriale, poate mări permeabilitatea mitocondriilor, care este un pas intermediar spre apoptoză și necroză [12].

Efectele benefice ale dozelor mari de  $Mg^{2+}$  în soluțiile cardioplegice sunt asociate cu reducerea  $Ca^{2+}$  liber din celulă și inhibarea permeabilității membranelor mitocondriale prin blocarea fixării  $Ca^{2+}$  pe membrane [13, 14]. Prin studiul nostru, în care perioada de ischemie era în medie de 25 min., în funcție de tehnica chirurgicală aplicată, putem confirma că metoda cardioplegiei pe bază de sânge cald cu adaos de  $Mg^{++}$ , pe tot parcursul reperfuziei, este destul de eficientă, prevenind declanșarea masivă a markerilor enzimatici și asigurând o bună funcționare a miocardului supus intervenției chirurgicale.

**Concluzii.** Cardioplegia intermitentă caldă sangvină, suplimentată în permanență cu  $Mg^{++}$ , asigură protecția miocardului pe o perioadă de 25 de minute de ischemie și are un efect pozitiv asupra unor parametri clinici și biochimici în perioada imediat postoperatorie. Ea devine o metodă alternativă destul de fiziologică, care trebuie studiată mai detaliat, în funcție de tipul și durata intervenției chirurgicale la inimă, cu suport de circulație extracorporală.

#### Bibliografie selectivă

1. Fan Y., Zhang A., Xiao Y., Hetzer R. *Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis*. Europ. J. Card. Thorac. Surg., 2010, 37, p. 912-919.
2. Braathen B., Tonnesen Th. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2010, 139, p. 874-880.
3. Jacob S., Kallikourdis A., Sellke F., Dunning V. Is

*blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia?* Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg., 2008, 7, p. 491-498.

4. Bortnov A. *Cardioplegia combinată cristaloid-sangvină în operațiile cu circulație extracorporală*. Auto-referat dis. d.m., Chișinău, 1995, 16 p.

5. Mentzer R., Tahania M., Lesley R. Cohn Lh, ed. New York: McGraw – Hill. 2008, p. 443-464.

6. Birdi I., Giani D., A.J. Bryan. *Biochemical markers of Myocardial Injury During Cardiac Operations*.

7. Casalino et all. J.Card Surg., 2008, 23, p. 444-449.

8. Minatoya K., Okabazashi H., Shimada I. et al. Ann. Thorac. Surg., 2000, 69, p. 74-76.

9. Gyamlani G., Parikh G., Kulkarni A.G. Am. Heart J., 2000, 139, p. 703-706.

10. Sharikabad M., Qstbye K., Brqrs O. Am. J. Rhysiol Heart Circ Rhyiol., 2001, 281, H2115–H2123.

11. Tani M., Neely J. R. Circ. Res., 1989, 65, p. 1045–1056.

12. Kyocmer G., Dallapozta B., Resche–Rigon M., Ann. Rev. Rhyiol., 1998, 60, p. 619–642.

13. Kowaltowski A.J., Naia–da–Silva E.S., Castihlo R.F., Vercesi A.F. Arch Biochem. Biophys, 1998, V. 259, p. 77–81.

14. Lichtenstein S.V., Ashe K.A., Dalati H., et. al. *Warm Heatz Surgery*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1991, V. 101, p. 269–274.

#### Rezumat

Studiul urmărește evaluarea eficacității cardioplegiei intermitente sangvine calde, suplimentate cu  $Mg^{++}$  pentru o protecție mai durabilă și adecvată a miocardului în timpul stopului cardiac. A inclus două grupuri de pacienți: I – cu utilizarea cardioplegiei intermitente reci cristaloid-sangvine (8-10°C) și grupul II, – la care temperatura a fost menținută la  $35,5 \pm 1,1^\circ C$ , cu aplicarea cardioplegiei calde sangvine în conformitate cu protocolul Calafiore (1995) și Casalino. (2008), ulterior modificat de noi prin adăugarea de sulfat de magneziu la toate porțiile de cardioplegie și extinderea perioadei de ischemie până la 25 de minute. Eficacitatea protecției miocardice a fost evaluată în baza parametrilor clinici, funcționali, enzimatici și morfologici. Miocardul a suferit mai puțin din cauza ischemiei în grupul II, fapt confirmat și prin diferențele semnificative ale CK NAC și CK-MB ( $P < 0,05$ ).

#### Summary

The purpose of study was the evaluation of the efficacy of intermittent warm blood cardioplegia supplemented with  $Mg^{++}$  for more lasting and adequate protection of myocardium during cardiac arrest. The study was performed throughout two groups of patients In Ist group (control) intermittent cold crystalloid-blood cardioplegia (8-10°C), in the 2nd group of patients temperature was maintained at  $35,5 \pm 1,1^\circ C$  with applying the warm blood cardioplegia according to Calafiore (1995) and Casalino et

al. (2008) protocol subsequently modified by us by adding the magnesia sulfate to all portion of cardioplegia and extending the period of ischemia up to 25 minutes. The efficacy of myocardial protection was done using clinical, functional, enzymatic and morphological parameters. There was less myocardial damage in study group confirmed by significant differences of CK MB and CK-NAC release ( $P < 0,05$ ).

#### Резюме

Исследование выполнено с целью оценки эффективности интермитентной теплой кровяной кардиopleгии, дополненной  $Mg^{++}$  для более продолжительной и адекватной защиты миокарда при остановленном сердце. Исследование включает две группы пациентов. В 1 группе использована холодная кристаллоидно-кровяная кардиopleгия ( $8-10^{\circ}C$ ), во второй температура была поддержана в пределах  $35,5 \pm 1,1^{\circ}C$ , с применением теплой кровяной кардиopleгии в соответствии с протоколом Calafiore (1995) и Casalino (2008), впоследствии модифицированного нами путем смешивания сульфата магния ко всем порциям кардиopleгии и с увеличением перерыва между плегиями до 25 мин. Эффективность защиты миокарда оценивали с помощью клинических, функциональных, энзиматических и морфологических параметров. Во II группе миокард пострадал меньше от ишемии, факт подтвержденный значительной разницей в высвобождении CK NAC и CK-MB ( $P < 0,05$ ).

### TRATAMENTUL DEHISCENȚEI STERNALE (PROCEDEUL ROBICSEK) DUPĂ OPERAȚII PE CORD

*Ion Prisacaru*, cardiochirurg,  
*Aureliu Batrinac*, cardiochirurg, conf., dr. în med.,  
*Andrei Ureche*, cardiochirurg,  
*Gheorghe Manolache*, cardiochirurg, conf., dr. în med.,  
*V. Moscalu*, cardiochirurg, conf., dr. în med.,  
*Grigore Țurcanu*, cardiochirurg,  
*Sergiu Barnaciuc*, cardiochirurg,  
*Vladislav Moroza*, cardiochirurg,  
*A. Nigolean*, cardiochirurg

**Introducere.** Dehiscența sternală postoperatorie, cu sau fără infectarea plăgii postoperatorii, constituie de la 0,5% până la 5,0%, ceea ce reprezintă o complicație gravă care trebuie să fie tratată cu promptitudine (1-8).

**Factorii de risc ai infectării plăgii postoperatorii [1-8]:**

1. Obezitatea (pacienți la care greutatea corporală este mai mare cu 20% decât masa normală).
2. IMA bilateral + diabet zaharat.
3. Eșecuri chirurgicale (sternotomia asimetrică, aplicarea incorectă a suturilor metalice).
4. Patologia pulmonară (tusea puternică, bronșita cronică obstructivă).

**Infectarea plăgii poststernotomice.** Pacienții supuși intervenției pe cord sunt expuși unui risc de infecții din cauza răspunsului imun scăzut și numărului crescut de porturi de intrare a germenilor patogeni bacterieni [9]. Bacteriile grampozitive (*Staphylococcus aureus* sau *Staphylococcus epidermidis*) sunt germeni cei mai frecvent identificați în 70%-80% din cazuri [10, 11]. Infecțiile mixte pot fi responsabile de până la 40% din cazuri. Microorganismele gramnegative și infecțiile fungice sunt rareori incriminate ca principala cauză a mediastenitei [12].

Infectarea plăgii după sternotomie mediană se începe cu o zonă localizată de osteomieliță sternală cu minim de semne exterioare. Apoi infiltrarea de bacterii în straturile mai profunde este evenimentul-cheie în dezvoltarea unei infecții [12]. Acest proces implică o serie consecutivă de pacienți care au fost operați în secția de vicii cardiace dobândite. Toți bolnavii au fost tratați conform aceluiași protocol, fără excepții, indiferent de timpul apariției dehiscenței. Protocolul nostru are scopul de a restabili integritatea normală a sternului, fără utilizarea lamboului muscular sau fâșiei omentale. Cruțarea sternului, rezolvarea mediastenitei și externarea pacientului la domiciliu cu sternul anatomic intact au fost prerogativele de bază în tratamentul nostru.

**Material și metode.** În perioada 2000-2010, au suportat intervenție chirurgicală pe cord 2634 de pacienți, dintre care la 34 (1,2%) evoluția postoperatorie s-a complicat cu infectarea plăgii. Grupul de bolnavi a fost constituit din 25 (73,5%) bărbați și 9 (26,5%) femei, cu vârsta medie de 60 de ani. Au fost determinate patologii concomitente ca: diabet zaharat – 4 cazuri, obezitate – 14, bronșită cronică obstructivă la 6 pacienți. S-au înregistrat următoarele complicații postoperatorii: dehiscența sternului la 16 pacienți și clinică de mediastenită la 18. Diagnosticul a fost stabilit la 5-17 zile postoperatorii. Restabilirea integrității sternale (procedeul Robicsek) s-a efectuat la 9 bolnavi.

**Tratamentul se efectuează în 2 etape:** (1) prelucrarea timpurie a plăgii postoperatorii. Înlăturarea suturilor metalice, dacă au favorizat fragmentarea sternului. Pansamente zilnice până la demarcarea completă a țesutului neafectat; (2) reoperație: a) mo-



bilizarea țesutului subcutanat și muscular ca straturi separate; b) sanarea plăgii cu aplicarea unei irigații retrosternale; c) osteosinteza sternului după metoda Robiscek; d) aplicarea sistemului de lavaj; e) închiderea plăgii pe straturi.

Diagnosticul de infectare a plăgii a fost stabilit la prezența eliminărilor seropurulente din plagă. Colectarea materialului pentru analiza bacteriologică a fost o condiție obligatorie în toate cazurile. Caracteristica pacienților operați este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

**Caracteristica pacienților operați**

Operații	Nr.
By-pass aortocoronarian	13
Proteza V Mitrală + anuloplastia V tricuspid	7
Proteza Vaortale	6
Corecție trivalvulară	3
By-pass coronarian + Pr. V.Ao + plastie V mtr.	2
By-pass aortocoronarian + plastia anevrism VS Jatane-Dor + a/pl VMTr	1
By-pass coronarian + plastia V. mtr.	1
Timomectomie	1

**Tehnica operatorie.** După reîncizie plaga este sanată, se înlătură toate suturile, inclusiv cele metalice de pe stern. Plaga se prelucrează cu soluție betadină 10%. Pielea și țesutul subcutanat sunt preparate ca un singur strat de ambele părți, până la granița laterală a sternului, unde palpator cu precauție identificăm spațiile intercostale.

Mobilizarea stratului subcutanat cu un fir metalic condus parasternal („tur-retur” intercostal), se face consolidarea sternului, așa cum este descris de către Robiscek, Dougherty și Cook [13], astfel încât fiecare coastă este înconjurată de sârmă anterior și posterior. Această procedură obligatoriu este aplicată bilateral.

Un sistem de lavaj retrosternal, constituit din două tuburi pentru aspirație, se plasează de-a lungul sternului și unul sau două tubușoare pentru irigații. Osteosinteza este finisată cu aplicarea suturilor metalice pe stern în așa mod încât firele să treacă după sutură intercostală. Pielea și țesutul subcutanat sunt închise într-un singur strat, unde se folosește sutură ordinară după Donate.

**Îngrijirea postoperatorie.** Pacienții sunt extubați după intervenția chirurgicală pe masa de operație (ca excepție, unii sunt ventilați un timp mai îndelungat). Alimentarea orală este reluată. Plaga se irigă în continuare cu 100-150 ml pe oră timp de 7 zile. Tuburile sunt permanente la aspirație activă. Pentru irigare s-a folosit soluție cu antibiotice (de obicei, la 3000 ml

de soluție salină 3 g de cefazolină sau 20 ml soluție betadină 10%). Singurul dezavantaj al acestui sistem de irigare este disconfortul pe care îl suportă pacientul, fiind obligatoriu imobilizat la pat timp de 3 zile, cu reducerea maximală a amplitudinii mișcărilor membrelor superioare și se recomandă folosirea bandajului toracic. Pentru prevenirea tromboembolismului pulmonar s-a folosit fraxiparin 0,6 ml s/c de 2 ori pe zi sau heparină nefracționată (5000 UI de 4 ori pe zi s/c), sub controlul APTT timp de 5 zile. În cazul în care, după 48 de ore, la întoarcerea pe drenaj se determină lichid limpede, fără material fibrinos sau cheaguri, rata de irigare poate fi scăzută la 50-75 ml pe oră până la sfârșitul săptămânii de tratament. După aceasta, irigarea este întreruptă, dar se menține aspirația activă 24-48 h. Din acest moment, pacienții nu necesită imobilizare la pat. Pentru a proteja stabilitatea sternului, li se permite numai extinderea brațelor anterior. În cazul în care pacientul se scoală din pat pe șezute, trebuie să fie ajutat de un asistent, pentru a preveni dehiscenta integrității sternale.

Pacienților nu li se permite mișcarea brațelor lateral sau posterior. După 7-8 zile postoperatorii, tuburile de aspirație sunt trase în afara plăgii cu 2-3 cm în fiecare zi, până când toate tuburile sunt scoase în afară (de obicei, această procedură cuprinde nu mai mult de 5-7 zile). Pacienții continuă tratamentul antibacterian intravenos. În grupul nostru de bolnavi infecția a fost cauzată de *Staphylococcus epidermidis* (47%), antibiotic de elecție era cefaperazonul cu sulbactam 2,0 g de 2 ori zilnic. La necesitate dacă apărea rezistență la cefalosporine, au fost folosite vancomicina și gentamicina. La pacienți care au avut infecții gramnegative sau mixte, s-a indicat amikacină 0,5, dizolvată în 200 ml soluție izotonică de 2 ori i/v. Indiferent de antibioticele care au fost alese, tratamentul a fost prelungit până la 14 zile în spital și 7 zile la externare. Îngrijirea plăgii postoperatorii se face de două ori pe zi, incizia pielii este prelucrată cu betadină. Suturile de închidere a pielii ar trebui să rămână pentru 10-15 zile. Controlul roentghenologic se efectuează a 2-a zi postoperatoriu și după înlăturarea sistemului de lavaj (sau la necesitate). Pe termen lung de urmărire e nevoie numai de 2 vizite la clinică: la o săptămână după înlăturarea suturilor și la 6 săptămâni postoperatorii pentru verificarea rezultatului final.

**Rezultate.** Din 34 de pacienți, 18 au avut medias-tinită anterioară. Alți 16 au avut o dehiscentă sternală posttraumatică, după o tuse puternică (pacienți fumători, cu bronșită cronică obstructivă). Microorganismele cele mai frecvente de cultură sunt prezente în tabelul 2.

Tabelul 2

**Microorganismele cele mai frecvente**

Microorganismele	Nr.
Stafilococ epidermitis	16
Corynebacterium	2
Str. veridans	2
E. aerogenes	1
Flora mixtă	3
Bacili gramnegativi	3
Creştere de cultură nu se atestă	7

Rata de vindecare a fost de 94%, cu aflarea în spital de 16 zile (interval de 14-21 zile), cu doar un deces la a 20-a zi postoperatorie, cauzat de insuficiența poli-organică și mediastenita seropurulentă. La 2 pacienți s-a dezvoltat osteomieliță sternală, care a necesitat tratament de lungă durată (3-6 luni). La acești doi bolnavi, diagnosticul de osteomieliță sternală a fost stabilit în spitalul raional, la 49 și 56 zile postoperatorii și au fost reinternați în secția de cardiocirurgie pentru reoperație pe stern. Ambii au avut osteomieliță cu fistule purulente, cu afectarea cartilajelor costale. Operațiile au fost efectuate conform protocolului stabilit. Vindecarea totală a fost obținută la un pacient. Al doilea a necesitat intervenții repetate, din cauza progresării osteomielitei, inclusiv înlăturarea cartilajelor IV-IX ale rebordului costal drept. Bolnavii operați n-au avut complicații trombotice, prin urmare, utilizarea fraxiparinei și heparinei pare a fi eficientă pentru a preveni această complicație. Nu s-au observat complicații pulmonare. Mai mult chiar, unii dintre pacienții care au suferit de insuficiență respiratorie preoperatorie, în timp ce sternul a fost instabil au avut o îmbunătățire semnificativă din momentul în care a fost stabilizat sternul.

Pacienții care au avut nevoie de tratament cu anti-coagulante au reluat warfarina sau trombostop a doua zi după intervenția chirurgicală. Dacă se respectă cu strictețe protocolul, are loc o recuperare totală. De asemenea, plasarea corectă a firelor metalice este de maximă importanță.

**Concluzii.** Dehiscenta sternală postoperatorie apare atunci când sternotomia mediană este folosită pentru abordarea structurilor mediastinale. Apariția sa este frecvent asociată cu infecția, și anume mediastinita este o complicație gravă, cu o morbiditate sporită. Protocolul de îngrijire prezentat în acest studiu a fost proiectat nu doar pentru a vindeca infecția, ci și pentru a restabili integritatea sternului.

În momentul de reintervenție, luând în considerare adeziunile retrosternale, mobilizarea sternului se efectuează cu precauție. Timpul mediu pentru o

asemenea reparație este de la 2 până la 3 ore. Operațiile repetate pe stern sunt dificile și pot fi efectuate doar de chirurghi experimentați. Chiar dacă sternul este ferm stabil după această reparație, este necesar un repaus la pat, deoarece irigarea este întreruptă la 7-8 zile postoperatorii. Dehiscenta apare mai frecvent la pacienții obezi, deoarece diagnosticul este dificil din cauza stratului de țesut subcutanat prea gros, pentru a palpa în mod corespunzător și a simți dehiscenta sternului. De aceea, diagnosticul la pacienții obezi se face prin evaluare clinică.

În concluzie putem menționa că punerea în aplicare promptă și corectă a protocolului este eficientă și, prin urmare, se recomandă pentru pacienții cu dehiscenta sternală. Aplicarea cu strictețe a acestei metode asigură restabilirea integrității sternului și revenirea pacientului în starea fizică funcțională.

**Bibliografie selectivă**

1. Voss B., Bauernschmitt R., Albrecht W., Krane M., Kruss R., Brockmann G., Libera P., Lange R. *Sternal reconstruction with titanium plates in complicated sternal dehiscence*. In: Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2008, 34, p. 139-145.
2. Dickie S.R., Dorafshar A.H., Song D.H. *Definitive closure of the infected median sternotomy wound: a treatment algorithm utilizing vacuum-assisted closure followed by rigid plate fixation*. In: Ann. Plast. Surg., Jun. 2006, 56(6), p. 680-685.
3. Trouillet J.L., Vuagnat A., Combes A., Bors V., Chastre J., Gandjbakhch I., et al. *Acute poststernotomy mediastinitis managed with debridement and closed-drainage aspiration: factors associated with death in the intensive care unit*. In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2005, 129, p. 518-524.
4. Molina J.E., Lew R.S., Hyland K.J. *Postoperative sternal dehiscence in obese patients: incidence and prevention*. In: Ann. Thorac. Surg., 2004, 78, p. 912-917.
5. J. Ernesto Molina, Rachel Saik-Leng Lew, Kasi J. Hyland. *Postoperative sternal dehiscence in obese patients: Incidence and prevention*. In: Ann. Thorac. Surg., 2004, 78, p. 912-917.
6. Prabhakar G., Haan C.K., Peterson E.D., Coombs L.P., Cruzavala J.L., Murray G.F. *The risks of moderate and extreme obesity for coronary artery bypass grafting outcomes: a study from the Society of Thoracic Surgeons Database*. In: Ann. Thorac. Surg., 2002, 74, p. 1125-1131.
7. Demmy T.L., Park S.B., Liebler G.A., et al. *Recent experience with major sternal wound complications*. In: Ann. Thorac. Surg., 1990, 49, p. 458-462.
8. *The Parisian mediastinitis study group risk factors for deep sternal wound infections after sternotomy—a prospective, multicenter study*. In: J. Tho-

rac. *Cardiovasc. Surg.*, 1996, 111, p. 1200-1207.  
Bryan A.J., Lamarra M., Angelini G., West R.R., Breckenridge I.M. *Median sternotomy wound dehiscence: a retrospective case control study of risk factors and outcome*. In: *J. R. Coll. Surg. Edinb.*, 1992, 37, p. 305-308.

9. Grossi E.A., Culliford A.T., Krieger K.H., et al. *A survey of 77 major infectious complications of median sternotomy: a review of 7,949 consecutive operative procedures*. In: *Ann. Thorac. Surg.*, 1985, 40, p. 214-223.

10. Demmy T.L., Park S.B., Liebler G.A., et al. *Recent experience with major sternal wound complications*. In: *Ann. Thorac. Surg.*, 1990, 49, 458-462.

11. Kohman L.J., Coleman M.J., Parker F.B. *Bacteremia and sternal infection after coronary artery bypass grafting*. In: *Ann. Thorac. Surg.*, 1990, 49, 454-457.

12. Demmy T.L., Park S.B., Liebler G.A., et al. *Recent experience with major sternal wound complications*. In: *Ann. Thorac. Surg.*, 1990, 49, 458-462.

### Rezumat

*Obiectiv:* dehiscenta sternală după operații pe cord denotă o rată sporită a morbidității, care duce la mărirea costului mediu de spitalizare a acestui contingent de pacienți.

*Metode.* În perioada 2000-2010, au suportat intervenție chirurgicală pe cord 2634 pacienți, dintre care la 34 (1,2%) evoluția postoperatorie s-a complicat cu infectarea plăgii. Grupul de pacienți a fost constituit din 25 (73,5%) bărbați și 9 (26,5%) femei, cu vârsta medie de 60 ani. Patologii concomitente: diabet zaharat (4), obezitate (14), bronșită cronică obstructivă (6 pacienți). Complicații postoperatorii: dehiscenta sternului la 16 pacienți și clinică de mediastenită la 18. Restabilirea integrității sternale (procedeul Robicsek) s-a efectuat la 9 bolnavi.

*Tratamentul se efectuează în 2 etape:*

(1) prelucrarea timpurie a plăgii postoperatorii; (2) reoperație.

*Rezultate.* Rata de vindecare a fost de 94%, cu aflarea în spital de 16 zile (interval de 14-21 zile), cu doar un deces la a 20-a zi postoperatorie cauzat de insuficiența poliorganică, mediastenită seropurulentă. La 2 pacienți s-a dezvoltat osteomieliță sternală, care a necesitat tratament de lungă durată (3-6 luni). *Concluzii.* Utilizarea protocolului propus este eficientă și scutește pacientul de folosirea țesuturilor adiacente (mușchi pectoral, omentul mare, mușchi rect abdominal), cu vindecarea infecției, și lasă pacientul fără consecințe cosmetice.

### Summary

*Objective.* Postoperative, sternal dehiscence denote a high morbidity rate, that lead to an increasing average hospital cost of this group of patients.

*Method.* From 2634 consecutive patients, which underwent cardiac surgery in 2000-2010, 34 patients

(1,2%) developed postoperator infection. In this group of patients 25 (73,5%) were men and 9 (26,5%) women of average age 60 years. Concomitant diseases: suffered of diabetes 4 patients, 14 had obesity and 6 of them chronic obstructive pulmonary disease. Postoperative complication: sternum dehiscence in 16 patients and 18 patients clinic of mediastinitis. Restoring sternal integrity procedure Robicsek was performed for 9 patients.

*Results.* The rate of recovery was 94% with staying into hospital about 16 days (range, 14-21 days), with only one death after 20 days from cardiac surgery, due to failure Multiple Organ System Dysfunctions and mediastinitis. Two patients had developed sternal osteomyelitis, which had required long-term treatment (3-6 months).

*Conclusion.* Our protocol has aims to cure the infection and to re-establish normal chest stability without using muscle or omental flaps, sparing the sternum and leaving the patient anatomically intact.

### Резюме

*Цель.* Дигисценция грудины после операциях на сердце имеет высокий уровень осложнений при транстернальном доступе.

*Метод.* Из 2634 пациентов, подвергшихся операции на сердце с 2000 по 2010 год, у 34 пациентов (1,2%) послеоперационный период осложнился инфекцией раны. В этой группе 25 (73,5%) пациентов мужчины и 9 (26,5%) – женщины, средний возраст 60 лет.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет у 4 пациентов, ожирение у 14, хроническая обструктивная болезнь легких у 6 пациентов. Послеоперационные осложнения: расхождение краев грудины у 16 пациентов и клиника медиастинита у 18. Восстановление целостности грудины (метод Robicsek) была выполнена у 9 пациентов.

Хирургическое вмешательство: 1) Обработка послеоперационной раны. 2) Повторная операция

*Результаты.* Восстановление составило 94%, с длительностью пребывания в больнице около 16 дней (14-21 дней), и только одна смерть через 20 дней после операции в связи с полиорганной недостаточностью и медиастинитом. Остеомиелит грудины формировался у 2 пациентов, которым понадобился длительный курс лечения (3-6 месяцев).

*Вывод.* Наша цель, санировать инфекцию и восстановить стабильность грудины без использования мышцы или сальника была достигнута.



## ÎNCHIDEREA AMÂNATĂ A STERNULUI DUPĂ CORECȚIA RADICALĂ A UNEI MALFORMAȚII CARDIACE RARE

*Oleg Repin*, dr. în med., *Liviu Maniuc*,  
*Vasile Corcea*, dr. în med., *Ina Palii*, dr. în  
med., *Oxana Malâga*, dr. în med.,  
*Eugen Vârlan*, *Irina Sorocean*, dr. în med.,  
*Pamfil Strâmbopol*, *Eduard Chetanaru*,  
*Anatol Ciubotaru*, dr. hab. în med., prof. univ.  
IMSP SCR, Centrul de Chirurgie a Inimii

**Introducere.** Corecția malformațiilor cardiace congenitale (MCC) la copiii sugari se complică deseori prin dereglări ale hemodinamicii, după perioada circulației extracorporale (CEC), mai ales după CEC de lungă durată. Acest fapt este determinat de retenția lichidului în organism, ceea ce duce la apariția edemului interstițial mai mult sau mai puțin pronunțat.

Utilizarea CEC la nou-născuți și la copii în primul lor an de viață este însoțită frecvent de dezvoltarea sindromului „capilar leakage”, cu mărirea volumului total de lichid în organism și dezvoltarea edemelor. Conform datelor literaturii, după operațiile „deschise” pe cord la copii are loc mărirea volumului interstițial cu 20-30%. Aceasta se datorează următorilor factori: hipotermia, hemodiluția, activarea cascadei factorilor de inflamație (SIRS). Volumul mărit de lichid la copil (85% comparativ cu 65% la matur) asigură capacitatea mare a interstițiului de a se dilata, fapt care provoacă dezvoltarea edemului.

**Patogeneza.** În anul 1975, Riahi [14] a accentuat pentru prima dată importanța închiderii sternului ca o cauză a compresiei cardiace după operațiile cu CEC. Jogi și Wener [8] au studiat efectele hemodinamice negative ale închiderii sternului după corecția MCC. Ei au expus ipoteza conform căreia creșterea presiunii intrapericardice ca urmare a sternorafiei, provoacă micșorarea rapidă a volumului „end-diastolic” a ventriculelor drept (VD) și stâng (VS). Creșterea concomitentă a presiunii în cavitățile atrilor drept și stâng compensează numai parțial acest efect și, ca rezultat, volumul „end-diastolic” al ventriculelor se micșorează. Conform datelor ecocardiografiei (EcoCG) transesofagiene la pacienții maturi, în timpul operațiilor deschise pe cord, s-a presupus că DCS în timpul închiderii sternului se datorează micșorării umplerii diastolice a ventriculelor, mai mult decât schimbărilor capacității contractile a cordului (Matsumoto M., 1980).

De rând cu aceasta, mai sunt posibile și alte mecanisme ce induc micșorarea contractilității miocardului [7] sau înrăutățirea fluxului sangvin coronarian în re-

zultatul micșorării complianței ventriculelor [15]. În încercarea de a apropia marginile sternului, în aceste cazuri tabloul clinic este asemănător cu tamponada cordului. Acest mecanism patogen a primit denumirea de „tamponadă atipică”. Este cunoscut faptul că sindromul tamponadei atipice se întâlnește mai des după corecția viciilor cianotice complicate.

**Caz clinic.** Prezentăm un caz tratat cu succes al unei forme rare de MCC complexă a ventriculului stâng, cu cale dublă de ieșire (VSCDE), cu utilizarea metodei „sternului deschis”.

Pacientul M., vârsta 10 luni, a fost internat în secția de chirurgie MCC pe data de 03.02.2010, cu diagnosticul: MCC. VD cu cale dublă de ieșire. Defect septal ventricular. Stenoza arterei pulmonare. IC CF IV NYHA. La internare copilul era într-o stare generală gravă, condiționată atât de patologia cardiacă de bază, cât și de hipoxemie (SaO<sub>2</sub> – 83%). Examenul clinic atestă o creștere moderată a ariei precordiale, sufluri sistolice în toate punctele de auscultație. Hemodinamica stabilă, menținută cu doze moderate de vasodilatatoare și diuretice.

Datele examenelor paraclinice:

- Radiografia cutiei toracice – peribronșită bilaterală, hipertensiune și hipervolemie pulmonară;
- Analizele de laborator – în limitele normei de vârstă;
- ECG – ritm sinus, semne de hipertrofie a ventriculului drept;
- EcoCG – dilatare ușoară a cavităților cordului; DSV perimembranos de 12-13 mm, DSA de 5-6 mm, aorta „călare” pe septul interventricular, valva Ao bicuspidă; AP pornește de la ventriculul drept, mai sus de Ao, trunchiul și ramurile dezvoltate conform normei de vârstă; gradient presional la valva AP 44 mm Hg; canal arterial permeabil (CAP) cu debit mare.

**Concluzie:** MCC. VD cu cale dublă de ieșire. DSV. Malpoziția vaselor magistrale. Stenoza AP. CAP. Valvă aortică bicuspidă.

Pe data de 19.02.2010, după o pregătire medicamentoasă prealabilă, a fost efectuată, în condiții de CEC, operația Lecompte (translocarea trunchiului arterei pulmonare fără valvă în VD cu excizia septului conal), plastia DSV, suturarea CAP. Procedeele chirurgicale dat a fost ales după ce intraoperator s-a depistat că AP pornește de la VS (morfologic – o variantă de VSCDE). Din cauza cardiomegaliei pronunțate și instabilității hemodinamicii, s-a decis a nu se efectua sternorafie. Astfel, sternul a fost fixat cu tuburi rigide din plastic, modelate după grosimea osului, iar pielea a fost suturată etanș.

Pentru a preveni eliberarea catecolaminelor endogene, de la momentul internării în secția de terapie intensivă a fost administrată analgezie continuă (fen-



tanil 1-2 mkg/kg), cu aprofundarea (5-8 mkg/kg) înainte de fiecare manipulație dureroasă. A fost aplicată ventilația mecanică (VMC), cu menținerea hiperventilației moderate (pH 7,45-7,5, pCO<sub>2</sub> 30-35 mm Hg). Suportul inotrop și vasoactiv (dobutamină 2-7 mkg/kg/min, adrenalină 0,1 mkg/kg/mi – primele 24 ore, nitroglicerină 0,5-1,5 mkg/kg/min). Din prima zi s-a instituit diureza forțată cu furosemid în doze de până la 5 mg/kg/24 ore.

De asemenea, a fost instituită antibioterapia, inițial empirică (ceftazidim), apoi conform rezultatelor însămânțărilor din tubul endotraheal și urină (*E. Faecium* și *St. Epidermidis*, floră sensibilă doar la vancomicină, ampicilină, cloramfenicol). Însămânțarea sângelui a dat rezultate negative. După stabilizarea stării generale, pe data de 26.02.2010 s-a efectuat etapa chirurgicală finală – sternorafie cu redrenarea cavității pleurale drepte și a mediastinului anterior. Decizia de a închide sternul s-a luat în baza următoarelor criterii: 1) hemodinamica stabilă, 2) creșterea funcției de pompă a cordului, 3) lipsa dereglărilor de ritm, 4) lipsa edemelor periferice și 5) echilibrul lichidian negativ. De asemenea, a fost efectuat testul de „pregătire” a pacientului pentru sternorafie, prin apropierea temporară a marginilor sternului. În acest timp au fost monitorizați indicii hemodinamici (FCC, TA, PVC) până la readucerea marginilor, imediat după și peste 15 minute. După constatarea lipsei dereglărilor hemodinamice, a fost efectuată sternorafia. Din mediastinul anterior, pericard și pleură au fost înlăturate cheagurile, rana a fost spălată cu sol. fiziologică caldă și antibiotic, suturată pe straturi și drenată cu lavaj activ timp de 3 zile.

Perioada postoperatorie cu evoluție favorabilă, fără semne de insuficiență cardiovasculară și respiratorie. Înlăturarea drenajelor – fără particularități.

Ecocardiografic s-a determinat micșorarea cavităților cordului, lipsa valvei arterei pulmonare și regurgitare de +++ - ++++.

Plaga s-a vindecat „per prim”. Pacientul a fost externat în stare relativ satisfăcătoare, la a 25-a zi după corecția viciului cardiac și la a 18-a zi după sternorafie (16.03.2010).

**Discuții.** VSCDE este o formă rară a malpoziției arterelor magistrale, care se manifestă anatomic prin ieșirea aortei și arterei pulmonare din VS, cu prezența DSV mare „fără margini”. Alegerea corecției bi- sau univentriculare se bazează pe stadiul hipoplaziei VD. Pentru corecția viciului, a fost aleasa tehnica Le-compte, deoarece aceasta are avantaje față de operația Rastelli în cazul perioadei postoperatorii îndelungate, asigură micșorarea lungimii liniei suturilor („baffle”) și nu are efect negativ asupra VD, mutând în partea stângă partea semnificativă a acestuia. Evaluând cau-

zele și dinamica dezvoltării stării hiperhidratării după operații pe inima deschisă la sugari și nou-născuți, poate fi menționat faptul că cei mai frecvenți factori patofiziologici, ce duc la dezvoltarea sindromului de retenție hidrică, sunt hemodiluția, hipotermia adâncă, activarea cascadei reacțiilor inflamatorii (SIRS) la circulația extracorporală și, de asemenea, particularitățile anatomice și fiziologice ale copilului sugar.

**Istorie.** Primul caz clinic a fost prezentat în anul 1975 de către Riahi. Autorul a demonstrat disproporția dintre dimensiunile inimii și spațiul mediastinal ca rezultat al compresiei inimii la pacientul adult, după CEC. Sternul a rămas necusut, în scopul lărgirii dimensiunilor mediastinului. Din păcate, pacientul a decedat din cauza dereglărilor de ritm în perioada postoperatorie. Primele cazuri cu succes au fost publicate în anul 1978 de către Ott [11]. În anul 1980, Bex [4] și Gangahar [7] au demonstrat un caz cu utilizarea metodei de închidere amânată a sternului la pacientul nou-născut. În ultimii ani, conform datelor din literatură, se utilizează metoda de închidere amânată a sternului în 1,2% din cazuri la pacienții adulți, până la 38% la copii și până la 62% la nou-născuți [1]. Se evidențiază tendința spre utilizarea tot mai frecventă a metodei de închidere amânată a sternului. Acest fenomen este strâns legat de creșterea numărului de operații reconstructive la copiii nou-născuți și sugari cu MCC.

Unul dintre posibili factori nocivi pentru pacient și, bineînțeles, decizia chirurgului fiind strâns legată de posibilitatea acestei complicații, este riscul crescut al infectării mediastinului anterior în perioada postoperatorie. Frecvența totală a complicațiilor infecțioase după operațiile la inimă cu CEC sau fără, conform datelor din literatură, variază de la 0,1% până la 7% [2, 13, 15], iar la pacienții cu închidere amânată a sternului, rata complicațiilor este de la 0% până la 28% [10,12, 13, 15]. Pollock a demonstrat că riscul dezvoltării infecției de plagă este veridic mai mare la pacienții la care sternul a fost deschis după indicații de urgență în secția de terapie intensivă. Rata infecției de plagă la această grupă de pacienți va constitui 27,6%.

Edwards și Baker [13] enumeră, printre factorii care măresc riscul dezvoltării complicațiilor infecțioase postoperatorii, timpul de CEC mai mare de o oră, hemoragia postoperatorie, DCS și tratamentul antibacterian inadecvat.

Alexi-Meskishvili a analizat legătura dintre letalitatea și indicațiile pentru aplicarea închiderii amânate a sternului și a demonstrat că letalitatea maximă se evidențiază la pacienții cu sindromul DCS după CEC, după utilizarea metodelor de circulație de asistență și după cazurile de aplicare de urgență a sternului deschis (USD) în terapia intensivă.

La pacienții adulți letalitatea constituie în medie 41,5% [5, 8, 12, 15], iar letalitatea la copii – 25% [7, 8, 12]. Acest fenomen se explică prin diferența indicațiilor pentru această metodă la copii și la adulți. La maturi, această metodă se aplică în cazul sindromului DCS după CEC. Totodată, la copii metoda se aplică preventiv cu scopul evitării tamponadei „atipice” după operațiile complicate reconstructive.

Este importantă menținerea diurezei adecvate, cu echilibrul hidric negativ pentru micșorarea edemului interstițial. Conform unor autori, se evidențiază o corelație directă între succesul sternografiei după sternul deschis îndelungat cu echilibrul hidric negativ stabil.

**Concluzii.** Actualitatea lucrării este în corelație directă cu dezvoltarea progresivă a cardiochirurgiei MCC la copiii în primul an de viață, la care rezultatul final este direct proporțional cu foarte mulți factori. Factorul primordial care determină letalitatea este insuficiența cardiorespiratorie progresivă la copii în primul an de viață, care necesită o îmbunătățire permanentă până în prezent. Folosirea metodei de închidere amânată a sternului în menajarea postoperatorie a dus la îmbunătățirea substanțială a rezultatelor postoperatorii, diminuând semnificativ evoluția insuficienței cardiovasculare acute. Este necesar să se elaboreze standarde bine definite în practica de folosire a metodei de închidere amânată a sternului și, de asemenea, să se trateze acești pacienți în limitele stricte ale acestui protocol. Doar așa se vor atinge rezultatele scontate.

#### Bibliografie selectivă

1. Бокерия Л.А., Ким А.И., Серегин К.О., Иваницкий А.В. *Современные возможности оперативной помощи при критических состояниях, вызванных ВПС*. VI конгресс педиатров России, Москва, 2000, с. 7.
2. Alexi-Meskishvili V., Weng Y., Uhlemann F., Lange P.E., Hetzer R. *Prolonged open sternotomy after pediatric open heart operation: experience with 113 patients*. In: Ann. Thorac. Surg., 1995, 59, p. 379-383.
3. Auten R.L. *Neonatal and infant physiology impact of cardiopulmonary bypass in the developing patient*. In: Cardiol. Young, 1993, 3, p. 394-406.
4. Bex J.P., de Riberolles C., Lecompte Y. *Compression cardiaque lors de la fermeture du sternum apres correction de cardiopathies congenitales complexes*. In : Ann. Chir., 1980, 34, p. 198-200.
5. Donatelli F., Triggiani M., Grossi A. *Advantages of delayed sternal closure in cardiac-compromised adult patients*. In: J. Card. Surg., 1995, 10(6), p. 632-636.
6. Edwards M.S., Baker C.J. *Median sternotomy wound infections in children*. In: Pediatr. Infect. Dis., 1983, 2, p. 105-109.
7. Gangahar D.M., McGough E.C., Synhorst D. *Sec-*

*dary sternal closure: a method of preventing cardiac compression*. In: Ann. Thorac. Surg., 1981, 31, p. 281-282.

8. Jogi P., Werner O. *Hemodynamic effects of sternum closure after open-heart surgery in infant and children*. In: Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1985, 19, p. 217-220.

9. Matsumoto M., Oka Y., Strom J. *Application of transesophageal echocardiography to continuous intra-operative monitoring of left ventricular performance*. In: Am. J. Cardiol., 1980, 46, p. 95.

10. Misawa Y. *Liberal use of delayed sternal closure: sternal infection does not increase*. In: Ann. Thorac. Surg., 2003, 75(2), p. 638-639.

11. Ott D.A., Cooley D.A., Norman J.C., Sandiford F.M. *Delayed sternal closure: a useful technique to prevent tamponade or compression of the heart*. In: Cardiovasc. Dis. (Bull. Tex. Heart. Inst.), 1978, 5, p. 15-18.

12. Pollock E.M.M. Ford-Jones E.L. Rebeyka I. *Early nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patient*. In: Crit. Care Vied., 1990, 18, p. 378-384.

13. Edwards M.S., Baker C.J. *Median sternotomy wound infections in children*. In: Pediatr. Infect. Dis., 1983, 2, p. 105-109.

14. Riahi M., Tomatis L.A., Schlosser R.J., Bertolozzi E., Johnston D.W. *Cardiac compression due to closure of median sternotomy in open-heart surgery*. In: Chest., 1975, 67, p. 113-114.

15. Shalabi R.I., Amin M., Ayed A.K., Shuhiber H. *Delayed sternal closure is a life saving decision*. In: Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2002, 8(4), p. 220-223.

#### Rezumat

Prezentăm un caz al unui copil cu vârsta de 10 luni, care suferea de o MCC complexă – VS cu cale dublă de ieșire, în care aorta ascendentă și AP pornesc de la VS, în prezența DSV, fără granițe bine conturate. Sternul a fost închis definitiv la a 7-a zi postoperatorie, după stabilizarea completă a hemodinamicii.

Menajarea postoperatorie a pacientului, cu folosirea tehnicii „sternului deschis”, este simplă, necostisitoare, eficientă și ajută la prevenirea pseudotamponadei după corecțiile cardiochirurgicale, în condițiile de CEC, diminuând considerabil mortalitatea după corecția chirurgicală a MCC complexe. Timpul optim de închidere a sternului rămâne la discreția chirurgului. Practic, nu au fost înregistrate cazuri de complicații septice.

#### Summary

We present the case of 10 month old infant with a rare cardiac malformation – Double-outlet left ventricle (DOLV) – a rare form of malpositioned great vessels in which the aorta and the main pulmonary artery arise from the left ventricle in the presence of a malaligned VSD. Definite chest closure was performed 7 days after primary operation.

The technique of delayed sternal closure is a simple, safe and very useful technique that helps to overcome the problem of pseudo-tamponade after open-heart procedures may considerably lower mortality of the illest patients after surgery for complex congenital heart disease. A timely decision as to the performance of staged chest closure is mandatory. This procedure rarely causes infection.

#### **Резюме**

Представляем случай 10-месячного ребенка с двойным отхождением сосудов от левого желудочка и подаортальным ДМЖП. Окончательное закрытие грудины было осуществлено на 7-й послеоперационный

день, после стабилизации гемодинамики, получения стойкого положительного диуреза.

Использование техники «отсроченного» закрытия грудины является простым и эффективным методом предупреждения псевдотампонады после операций с ИК, уменьшения летальности при коррекции сложных ВПС. Решение о времени закрытия грудины принимается на основании стабилизации гемодинамики, снижения дозы кардиотоников, получения стойкого положительного диуреза. Адекватная антибактериальная терапия и правильный послеоперационный уход позволяют предупредить развитие гнойных осложнений.

## CHIRURGIE

### TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PANCREATITEI CRONICE ȘI COMPLICAȚIILOR EI: EXPERIENȚĂ DE PESTE 20 DE ANI

*Vladimir Hotineanu*, prof., dr. hab. în med.,  
*Adrian Hotineanu*, conf. univ., dr. hab. în med.,  
*Anatol Cazac*, conf. cerc., dr. în med.  
USMF „Nicolae Testemițanu”, LCS  
„Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”.

**Introducere.** Creșterea frecvenței pancreatitelor cronice și complicațiilor lor pe plan mondial a determinat în ultimii ani un mare salt în cunoașterea etiologiei și etiopatogeniei, clarificarea definiției și clasificării, progrese în explorările biologice și imagistice, precum și perfecționarea continuă a procedeelelor chirurgicale.

**Obiectivul lucrării** a fost optimizarea managementului chirurgical de tratament al pacienților cu PC și a complicațiilor ei.

**Material și metode de cercetare.** Am realizat un studiu retrospectiv, ce a analizat rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 387 de pacienți cu PC și complicațiile ei, divizați în 2 loturi: I lot – 105 (27,0%) pacienți cu PC, II lot – 282 (73,0%) bolnavi cu PC cu complicații, desfășurat în perioada 1990-2011 în Clinica Chirurgie nr. 2. În lotul I au fost incluși pacienți cu următoarele forme de PC: indurativă – 16 (15,24%) cazuri, pseudotumoroasă – 31 (29,52%) cazuri, calculoasă – 58 (55,24%) cazuri. Lotul II a inclus cazurile de PC complicate cu pseudochist pancreatic (PP) – 261 (92,6%) cazuri, icter mecanic – 30 (9,0%), ascită pancreatică – 16 (5,0%) cazuri, stenoză gastroduodenală – 12 (3,5%) și fistulă pancreatică – 8 (2,5%) cazuri. Repartizarea după sex: bărbați – 310 (80,0%): lot I – 100 (95%), lot II – 210 (85,0%); femei – 77 (20,0%): lot I – 5 (5,0%), lot II – 72 (15,0%). Persoanele activ incluse în câmpul de muncă au constituit 363 (93,79%) cazuri. Diagnosticul și tratamentul PC a fost efectuat conform algoritmului elaborat în clinică.

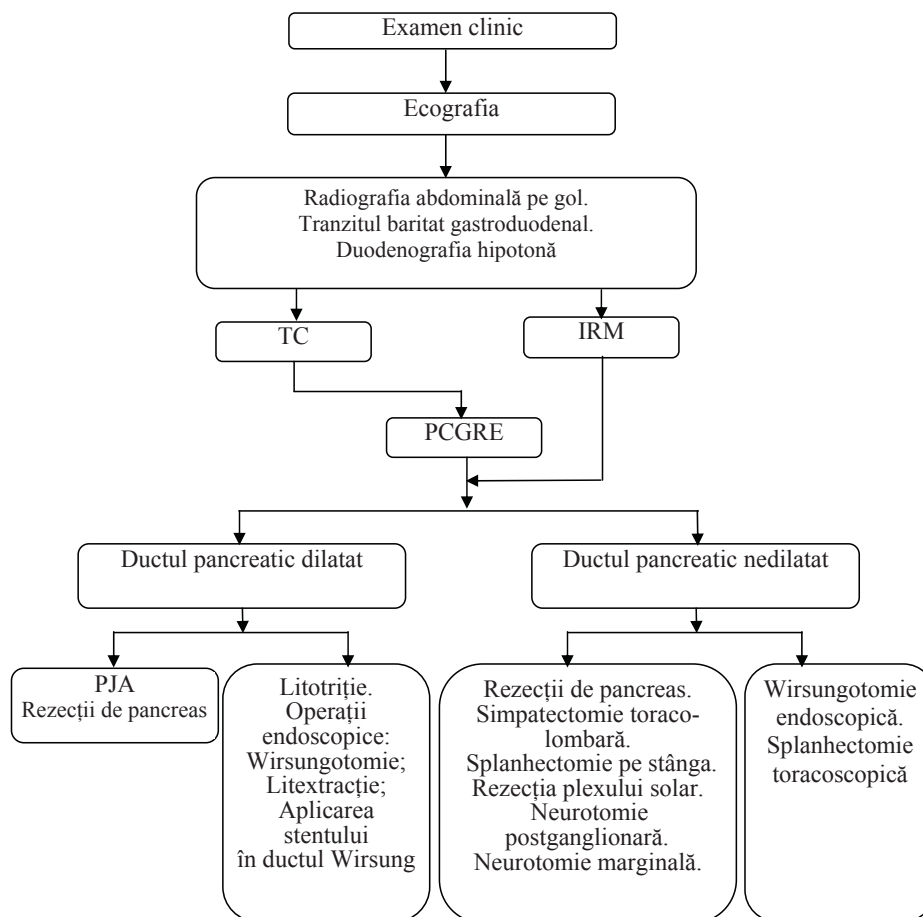


Figura 1. Algoritmul de diagnostic imagistic și tratament al pacienților cu PC.



Indicația principală (tabelul 1) pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu PC și complicațiile ei a fost durerea abdominală prezentă în toate cazurile, urmată de semnele clinice ale complicațiilor PC.

Tabelul 1

**Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu PC și complicațiile ei**

Nr.	Indicație chirurgicală	Lotul I	%	Lotul II	%	Total	%
1.	Forma dureroasă a PC refractare la terapia medicamentoasă	105	100,0	282	100	387	100
2.	PC. Pseudochist pancreatic complicat cu supurație	-	-	266 65	94,33 24,43	266 65	68,73
3.	PC. Suspecție de malignizare	1	0,95	1	0,36	2	0,52
4.	PC. Icter mecanic	-	-	5	1,77	5	1,29
5.	PC. PP. Icter mecanic	-	-	25	8,87	25	6,46
6.	PC. Stenoză pilorică	-	-	7	2,49	7	1,81
7.	PC. Fistulă pancreatică	-	-	11	3,9	11	2,84

Combaterea durerii, a deficitului funcțional pancreatic, încetinirea deteriorării funcțiilor glandei pancreatice, prevenirea complicațiilor au constituit obiectivele esențiale terapeutice în cazul acestei boli. În același timp, intervenția chirurgicală a fost justificată de complicațiile PC (obstrucții, pseudochisturi, ascită, blocaj duodenal). Chirurgia de asemenea vine să completeze sau să clarifice existența unui cancer

pancreatic greu de precizat prin alte metode [2; 3; 15-18].

Intervențiile chirurgicale efectuate pacienților cu PC și complicațiile ei sunt prezentate în tabelul 2.

Drenajul canalului wirsung a fost realizat prin derivația pancreatojejunală pe ansă în Y în 90 (85,71%) cazuri (I lot). În 14 (13,13%) cazuri din lotul I, când d. wirsung nu a fost dilatat (diametrul d.wirsung ≤ 0,4 cm), a fost aplicată splanhnicectomia toracoscopică, menită să combată durerea. La 2 (0.52%) pacienți cu suspecție de malignizare au fost efectuate DPC (loturile I, II).

Tratamentul chirurgical al PP (lotul II) a inclus: derivații chistodigestive, drenaj extern, puncții ghidate, exereze splenopancreatice cu ablația chistului. Derivațiile pseudochistodigestive au fost aplicate în funcție de dimensiunile anatomice, localizarea PP, maturitatea peretelui PP, comunicarea PP cu canalele pancreatice majore.

În 25 (9,57%) cazuri de PP imatur (1-3 luni de la apariție) – leziunile respective nu au un perete “propriu” bine definit, acesta fiind reprezentat de parenchimul pancreatic remaniat profund, apariția complicațiilor – s-a recurs la drenare externă a PP.

PP în curs de maturare (3-6 luni de la apariție) – cu perete compus din țesut fibroconjunctiv, țesut adipos și bogat infiltrat, inflamator cronic, limfoplasmocitar și mononuclear, de asemenea, au fost rezolvate prin drenare externă a PP în 30 (11,49%) cazuri.

Tabelul 2

**Procedee chirurgicale efectuate în caz de PC și complicațiile ei**

Nr. ord.	Varianta operatorie	Lot	Nr. pacienți	%	Nr. total	%
<b>REZEȚII PANCREATICE</b>						
1.	DPC	I II	1 1	0,95 0,36	2	0,52
2.	Rezeție pancreatică caudală cu derivație pancreatojejunală + splenectomie	II	4	1,44	4	1,04
<b>OPERAȚII DE DERIVAȚIE INTERNĂ</b>						
3.	PJA pe ansă Roux (operația Puestow II)	I	90	85,71	90	23,26
4.	CPJA pe ansă Roux	II	174	61,70	174	44,96
5.	PJA + colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux	II	5	1,8	5	1,29
6.	CPJA+colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux	II	25	8,86	25	6,46
7.	Fistulo-jejunoanastomoză	II	2	0,72	2	0,52
8.	Excizia fistulei+PJA	II	4	1,44	4	1,04
<b>OPERAȚII DE DRENAJ EXTERN</b>						
9.	Drenare externă a PP	II	55	21,07	55	14,21
10.	Drenare externă ecoghidată a PP	II	7	2,48	7	2,33
<b>OPERAȚII DE NEUROLIZĂ</b>						
11.	Splanhnicectomie toracoscopică	I II	14 5	13,33 1,77	19	4,91
<b>TOTAL</b>		<b>I-105 II-282</b>		<b>100,0 100,0</b>	<b>387</b>	<b>100,0</b>

În cazurile de PP matur (6-12 luni de la apariție) – prezentau un perete mult îngroșat, masiv fibrosat, dens, acelular, aproape avascular, fără remanieri inflamatorii – s-a recurs la aplicarea CPJA pe ansă a la Roux la 174 (65,41%) pacienți.

În 7 (2,33%) cazuri [st. I (1-3 luni) – 4 (57,14%) cazuri; st. II (3-6 luni) – 3 (42,86%) cazuri] de apariție a complicațiilor PP s-a recurs la drenare externă ecoghidată a PP.

Din totalul de 30 (7,75%) cazuri de PC (lot II) complicată cu icter mecanic, în 20 (67,67%) cazuri preoperator s-a recurs la decompresie endoscopică a căilor biliare prin diferite modalități: sfincterotomie endoscopică (STE) – 8 (40,0%) cazuri, stent în calea biliară – 8 (40,0%), drenare nazobiliară – 2 (10,0%), litextractie endoscopică – 2 (10,0%) cazuri. Soluțiile terapeutice în cazurile de PC complicate cu obstrucții biliare au fost: colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză și PJA pe ansă spiculată Roux, aplicate la 5 (4,76%) pacienți (II lot) și colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză și CPJA pe ansă spiculată Roux efectuate la 25 (8,87%) pacienți (lot II).

În 2 (0,51%) cazuri de PP (lot II) de dimensiuni mari, cu localizare corporeocaudală pancreatică, s-a recurs la pancreatectomie distală, splenectomie, PJA termino-terminală pe ansă izolată Y a la Roux.

Tratamentul chirurgical aplicat pacienților cu fistule pancreatice (8 sau 2,07% cazuri) a inclus următoarele modalități de rezolvare: rezecție pancreatică caudală purtătoare de fistulă cu derivație pancreato-jejunală – 2 (0,52%) cazuri, înlăturarea fistulei, PJA – 4 (1,56%) cazuri, fistulojejunostomie – 2 (0,52%) cazuri.

Tratamentul conservator (închiderea fistulei sub acțiunea terapiei cu octreotid (0,1mg/ml 3 ori subcutan) a fost eficace în 3 (0,77%) cazuri. Tratamentul chirurgical a permis diminuarea semnificativă (dureri abdominale, semne dispeptice, dereglări de nutriție) sau dispariția (icter mecanic) manifestărilor clinice preoperatorii. Totodată, analiza rezultatelor arată o creștere a cazurilor de diabet zaharat (lot I – 1 (0,95%) caz, lotul II – 5 (1,77%) cazuri), polineuropatie (lotul II – 2 (0,71%) cazuri).

Spitalizarea pacienților a durat în medie 15,7 zile (lotul I – 11,4, lotul II – 21,0) zile. Complicațiile postoperatorii au constituit 66 (17,14%) cazuri [lot I – 14 (13,05%) cazuri, lot II – 60 (21,56%) cazuri]. Letalitate în perioada postoperatorie timpurie nu am avut.

Soluționarea endoscopică a icterului mecanic în perioada postoperatorie (12 sau 18,18% cazuri) a fost în 4 (33,33%) cazuri [STE – 1 (7,5%), STE cu litextractie endoscopică – 2 (13,0%) cazuri, stentare endoscopică – 1 (7,5%) caz], iar în 8 (66,66%) cazuri – prin chirurgie deschisă [colecisto-jejunostomie – 8

(20,0%) cazuri, coledoco-jejunostomie – 13 (53,0%) cazuri].

Persistența sindromului algic în PC, ineficacitatea tratamentului conservator au impus efectuarea splanhnicectomiei toracoscopice la 7 (1,81%) pacienți. Avantajele acestei metode sunt: acceptabilitate crescută, ameliorarea sindromului algic, reducerea sau renunțarea la medicația analgetică, micșorarea duratei de spitalizare, costuri reduse de spitalizare și o reîntegrare socială și profesională rapidă. Durata medie de spitalizare preoperatorie a fost 3,1 zile (de la 2 până la 4 zile).

Investigațiile imagistice și radiologice efectuate în perioada preoperatorie au permis vizualizarea anastomozelor pancreatojejunale și colecisto(coledoco) jejunale permeabile în toate cazurile. În perioada postoperatorie tardivă (4-11 ani), din cauza progresării procesului patologic din pancreas, patologiilor concomitente, a survenit decesul în 9 (2,32%) cazuri [I lot – 3 (0,77%) cazuri, II lot – 6 (1,56%) cazuri].

Evaluarea postoperatorie tardivă (după 20 de ani) a evidențiat reabilitarea socială la 352 (91,17%) pacienți [I lot – 99 (94,74%) cazuri, II lot – 263 (93,33%) cazuri], continuarea activității profesionale – în 280 (72,45%) cazuri [I lot – 72 (75,79%) cazuri, II lot – 208 (77,04%)], o pondere normală – la 310 (84,93%) pacienți [I lot – 80 (84,21%) cazuri, II lot – 230 (85,19%) cazuri]. După 15 ani, nu mai au dureri 313 (85,75%) pacienți [I lot – 83 (87,37%) cazuri, II lot – 230 (85,19%) cazuri].

**Discuții.** Tratamentul chirurgical al PC este indicat la pacienții cu durere persistentă în ciuda tratamentului medicamentos sau endoscopic, sau în cazul prezenței complicațiilor [9-12].

Obiectivul principal al exerezelor pancreatice în PC este depărtarea țesutului pancreatic inflamăat, sclerotizat și/sau calcificat. Ablația poate fi totală, subtotală sau totală, cu amendamentul că ablația completă sau aproape completă a pancreasului creează insuficiență glandulară și tulburări ale metabolismului glucidic. Din considerentele menționate, exerzele pancreatice sunt indicate doar după terapiile endoscopice medicamentoase și cele igienico-dietice (renunțarea la alcool) [1; 4-18]. Intervențiile de derivație (de drenaj) urmăresc reducerea durerii prin micșorarea presiunii intraductale în amonte de un obstacol ductal, urmat de distensie. Logica acestor intervenții nu este numai acest proces de decomprimare și analgezie chirurgicală, ci și oprirea atrofiei de parenchim pancreatic, cauzată de imposibilitatea funcționării pancreasului exocrin, deversarea conținutului acinar neputându-se realiza [9-18].

### Concluzii

1. Atitudinea terapeutică prin procedeele chirurgicale organomenajante pancreatojejunale de decompresie constituie soluția efectivă de tratament al PC (cu/fără complicații), cu dilatarea ductului Wirsung. În cazurile de PC complicată cu hipertensiune biliară și wirsungiană, se recomandă aplicarea anastomozelor pancreatojejunale și colecisto- sau coledocojejunale pe ansa spiculată a la Roux, care asigură o decompresie adecvată a sistemului ductal pancreatic și a arborelui biliar, diminuarea sindromului algic, compensarea dereglărilor funcționale și este avantajat de aspectul reabilitării sociomedicale a acestor pacienți.

2. În cazul eșecului farmacoterapiei analgezice și recidivei durerii, în vederea ameliorării calității vieții pacientului se impune splahnnectomia toracoscopică drept metodă alternativă de tratament.

3. Aplicarea tehnologiilor moderne ale chirurgiei deschise și miniinvazive în tratamentul complex al PC, în funcție de modificările parenchimului și dimensiunile ductului Wirsung, contribuie la îmbunătățirea calității vieții și reducerea frecvenței complicațiilor postoperatorii.

### Bibliografie selectivă

1. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. Editura Medicală, București, 2001, p. 934-2009.
2. Beuran M., Grigorescu M., Pascu O. *Actualități în patologia pancreatică*. Ed. Medicală Universitatea „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2005, p. 196-256.
3. Bordea A., Jitea N., Cristian D. et al. *Therapeutic approach in bilio-digestive anastomosis failure for benign diseases*. Cluj-Napoca, România, 2010, 152 p.
4. Cazac A. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pancreatitei cronice calculoase*. Teza de doctorat. Chișinău, 2005, 130 p.
5. Iancu C., Vlad L., Bălă O., Munteanu D. et al. *Duodeno-pancreatectomie în experiența Clinicii Chirurgie III Cluj-Napoca*. In: Quo Vadis, 2002, vol. 4 (1), p. 13-17.
6. Ghidirim G.H., Gherec A., Scerbina R., Suman A. *ERCPG and EST in the pathology treatment of biliopancreatic area particularities, prophylaxis of complications*. The XXV Congres Surgical International. Chirurgia. Abstracts Book. Cluj-Napoca, Romania, 2010, p. 180.
7. Miciliț F., Vârcoș F. *Boli chirurgicale ale pancreasului. Patologie și tehnici operatorii*. Editura “Orizonturi Universitare”, Timișoara, 2005, p. 43-68.
8. Neamțu Carmen. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pseudochistului de pancreas*. Teza de doctorat. Chișinău, Moldova, 2006, 140 p.
9. Pop Gh. *Pseudochist pancreatic*. Editura Mega, Cluj-Napoca, 2007, 160 p.
10. Popescu I., *Tratat de chirurgie*. vol. IX. partea a
- II-a. *Chirurgie generală. Patologia ficatului*. Editura Academiei Române, București, 2009, p. 397-551.
11. Răzeșu V. *Chirurgie generală*. Ed. Răzeșu, România, 2004, p. 571-580.
12. Seicean Andrada, *Pancreatita cronică – abordare actuală*, Cluj-Napoca, 2009, p. 130-162.
13. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. etc. *Chirurgie – curs selectiv*, Chișinău, CEP “Medicina”, 2008, p. 490-537.
14. Hotineanu, V., Cazac, A., Hotineanu A. *Current surgical management and treatment of chronic pancreatitis and you complications*. Chirurgia, supliment, rezumate, Congresul Național de Chirurgie, ediția a XXV, număr special, Editura Celsius, 2010, p.190.
15. Даценко Б.М., Тамм Т.И. *Клинико-морфологическое обоснование выбора методики хирургического лечения хронического панкреатита*. В: Вісник морської медицини № 2, Одеса, Україна, 2003, с. 121–124.
16. Дука Р.В. *Отдаленные результаты оперативного лечения больных с осложненными формами хронического панкреатита*. В: Вісник морської медицини № 2, Одеса, Україна, 2003, 157 с.
17. Хотиняну В.Ф., Карагац З.Ф., Припа В.М., Котонец А.П. *К вопросу диагностики и лечения хронического кальцифицирующего панкреатита*. В: Вісник морської медицини, Одеса, Україна, 2003, 2, p. 325 - 329.

### Rezumat

Studiul prezintă rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 387 de pacienți cu pancreatită cronică (PC) și complicațiile ei, divizați în 2 loturi: I lot – 105 (27,0%) pacienți cu PC, II lot – 282 (73,0%) cu PC cu complicații. Operațiile de elecție au fost: I lot –pancreato-jejunoanastomoză (PJA) pe ansa Roux, duoden-pancreatectomie cefalică. Lotul II: în cazurile complicate cu pseudochist pancreatic (PP) – drenare externă, chistpancreato-jejunoanastomoză (CPJA), splahnnectomie toracoscopică. Pentru cazurile de PC complicată cu icter mecanic – pancreato-jejunoanastomoză (PJA) cu colecisto- sau coledoco-jejunoanastomoză (CsCJA) pe ansă bispiculată a la Roux, CPJA cu CsCJA pe ansă bispiculată a la Roux. Letalitate postoperatorie nulă.

### Summary

Our study includes the results of surgical treatment of 387 patients divided into 2 groups: I group – 105 (27,00%) patients with chronic pancreatitis (PC), II group – 282 (73,0%) patients with PC and complications, during the period 1990-2011 in Surgical Clinic no2. Operations of choice were following: I group – pancreatojejunoanastomosis (PJA), CDP, toracoscopic splahnnectomy. II groupe –

the complicated cases with pancreatic pseudocyst (PP) – cystpancreatojejunoanastomosis (CPJA) on the loop by Roux external drainage, ultrasound guided puncture of PP, toracoscopic splanchnectomy. PC complicated cases by obstructive jaundice – PJA with cholecysto-or-holedocho-jejunoanastomosis (CoCJA) on the splitted loop by Roux (I gr.), CPJA with CoCJA on the splitted loop by Roux (II gr.). Remained operations were not folowed by postoperative lethality.

### Резюме

В работе представлены результаты хирургического лечения 387 больных хроническим панкреатитом (XP) и его осложнениями, разделённые на 2 группы: I гр. – 105 (27,0%) больных XP, II гр. – 282 (73,0%) больных XP с его осложнениями. Ранней послеоперационной летальности не отмечалось.

## BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN: MANAGEMENTUL CONTEMPORAN

*Sergiu Ungurenu*, dr. med., conf. univ.,

*Natalia Şipitco*, dr. med., asist. univ.,

*Nicolae Gladun*, dr. hab. med., prof. univ.,

*Alecu Garaba*, chirurg

*Dorel Gabuja*, chirurg

*Nicolai Postu*, medic-rezident

IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă totalitatea simptomelor, însoţite sau nu de leziuni ale mucoasei esofagiene, care sunt produse de refluxul conţinutului gastric în esofag. Refluxul poate fi fiziologic (apare ziua, după mese, nu este însoţit de simptome, este de scurtă durată, nu produce leziuni ale mucoasei esofagiene) sau patologic; el se instalează atunci când puterea de curăţare a esofagului, a materialului refluat este dereglată sau ineficientă. Refluxul patologic este simptomatic şi uneori este însoţit de leziuni ale mucoasei esofagiene.

Frecvenţa bolii în ultimii ani demonstrează o evidentă tendinţă spre creştere. În acest context, e notabil că savanţii, având în vedere problemele gastroenterologice, consideră că dacă secolul XX a fost secolul bolii ulceroase, atunci secolul XXI va fi un secol al BRGE. În SUA suferă de BRGE mai mult de 44 mln. oameni, iar în Franţa maladia reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii digestive. Incidenţa globală a esofagitei de reflux gastroesofagian constituie

3-4%. Esofagita de reflux se depistează la 6-12% din pacienţii supuşi examenului endoscopic [2, 8]. Peters şi De Meester constată că în ţările occidentale refluxul este atestat la 360 din 100000 de locuitori şi este responsabil de 75% cazuri de patologie esofagiană [2,8].

Pericolul cel mai mare îl prezintă nu atât patologia ca atare, ci complicaţiile care pot surveni, deoarece nu rareori evoluţia BRGE are un caracter agresiv şi conduce la declanşarea reflux-esofagitei, care, la rândul ei, poate cauza un şir de complicaţii grave, ca ulcerul peptic, strictura şi scurtarea esofagului, apariţia esofagului Barrett, a cancerului etc. Actualitatea cercetărilor în acest domeniu este condiţionată şi de posibilitatea asocierii BRGE cu alte maladii ale tractului digestiv.

Afecţiunea cea mai frecvent asociată este hernia hiatală (50-60%), în special varianta prin alunecare; aceasta creează, prin tulburările de statică ale joncţiunii esogastrice, condiţiile de apariţie a refluxului gastroesofagian.

**Material şi metode.** Într-o perioadă de 10 ani (2000-2010), în clinica de chirurgie a FEC MF au fost trataţi 230 de pacienţi cu BRGE, dintre care:

1. Insuficienţa hiatusului esofagian: porţiunea abdominală a esofagului se plasează în cavitatea toracică deasupra diafragmei; cardia se află la nivelul diafragmei – 65 (28,2%) pacienţi;
2. Hernia hiatală axială cardială – 80 (34,78%) pacienţi;
3. Hernia hiatală axială cardiofundală – 28 (12,17%) bolnavi;
4. Hernia hiatală mixtă – 32 (13,9%) pacienţi;
5. Hernia hiatală subtotală – 5 (2,17%) bolnavi.

În 15 (6,5%) cazuri BRGE s-a complicat cu: ulcer peptic – 2 cazuri; stenoză esofagiană peptică – 1 caz; esofagul Barrett – 7; cancer esofagian şi joncţiunii esogastrice – 5 cazuri.

În continuare prezentăm explorările utilizate în diagnosticul BRGE.

I. *Metode care atestă prezenţa refluxului gastroesofagian:*

1. Examen radiologic baritat.
2. Examen scintigrafic gastroesofagian.
3. pH-metria monitorizată.

II. *Metode care stabilesc relaţia reflux-simptome:*

1. pH-metria monitorizată.

III. *Metode pentru determinarea etiopatogeniei:*

1. Manometria monitorizată.
2. Clearance esofagian izotopic.
3. Determinarea presiunilor intraesofagiene.

IV. *Metode pentru diagnosticul leziunilor esofagiene:*



1. Examene radiologice.
2. Esofagoscopia.
3. Examen histopatologic.

Tratamentul conservator s-a aplicat la 200 de pacienți din lotul de studiu, cu intenția de a înlătura efectele nocive ale refluxului gastroesofagian, considerând că în acest mod s-ar putea ameliora nu numai starea bolnavilor, ci și expresia morfologică a bolii. Tratamentul conservator nu poate fi considerat radical, deoarece nu lichidează patologia. Terapia urmărește combaterea unor semne ale bolii sau ale complicațiilor ei.

Tratamentul conservator poartă un caracter temporar și uneori poate preîntâmpina progresarea bolii. Deși terapia medicamentoasă este prin excelență paliativă, totuși mulți autori consideră că tratamentul HH trebuie să înceapă cu mijloace conservatoare care, în numeroase cazuri, se dovedesc a fi nu numai benefice, dar și suficiente.

Remediile medicamentoase ce au fost utilizate în tratamentul BRGE:

- Antiacide (fosfalugel, gelusil-lac, maalox, gasteringel, almagel etc.);
- Remedii prokinetice (metoclopramidă, domperidon, loxiglumid);
- Medicația antisecretorie: blocații receptoriilor histaminici H<sub>2</sub>, inhibitorii de pompă de protoni;
- Remedii citoprotectoare (sucralfat);
- Antiflatulente (simeticon);
- Fermenți.

Luând în considerație influența factorului psihosomatic asupra funcției SEI, este indicată psihoterapia cognitiv-comportamentală. Principiul constă în aflarea convingerilor pacienților despre simptome și în restructurarea acestora.

S-a constatat că recidiva refluxului gastroesofagian, apărută peste o lună de la finisarea tratamentului conservator, a avut loc în 30% din cazuri, peste 6 luni – în 80%. Operația este deocamdată ultima verigă terapeutică, dar și cea mai eficientă, cu rezultate la distanță bune și foarte bune în peste 80-90% din cazuri. Eșecurile se datorează fie unei *tehnicii operatorii deficitare*, fie unei operații efectuate *prea târziu*, când esofagul este deja modificat structural.

**Tratamentul chirurgical.** Intervenția chirurgicală este unica opțiune medicală care poate stopa definitiv refluxul. Procedul laparoscopic are marele avantaj al scăderii semnificative a morbidității chirurgicale imediat postoperatorii, al scăderii duratei de spitalizare și a zilelor de concediu medical; are risc mic de a produce aderențe.

Indicații chirurgicale:

1. Pacienții cu BRGE care nu răspund la tratamentul conservator timp de 3-6 luni sau care fac recidive după 8-12 săptămâni de tratament antireflux.

2. Atunci când pacientul răspunde favorabil la tratamentul medical, dar la controlul endoscopic semnele de esofagită persistă.

3. Tratament de lungă durată cu medicamente în doze mari.

4. Persoanele tinere care optează pentru un tratament chirurgical în locul unuia conservator pe viață.

5. Pacienții care, din motive socioeconomice, nu pot urma tratamentul medical sau pentru care accesul la medicație este dificil.

6. BRGE complicat (ulcer, hemoragie, strictură peptică, esofagul Barrett, cancer esofagian etc.).

7. Prezența patologieilor asociate, care necesită tratament chirurgical: triada Saint, Kervin, Lortat-Jacob.

Din cele 230 de cazuri, 120 (52,2%) au fost operate pe cale laparoscopică și 110 (47,8%) prin calea tradițională. Metoda miniinvasivă de intervenție chirurgicală în patologia dată am început să o aplicăm din anul 2003.

În 220 (95, 65%) de cazuri a fost aplicată metoda antireflux de tratament chirurgical, care include 3 etape principale:

1. Expunerea hiatalului esofagian – disecția hiatalului esofagian (fig. 1).

2. Crurorafia posterioară de esofag – procedul Hill (fig. 2).

3. Fundoplicatura completă sau parțială (fig. 3-5).

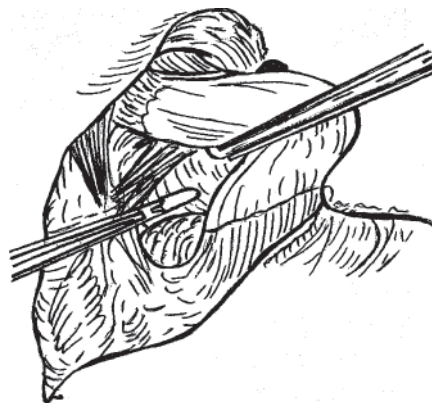


Figura 1. Disecția spațiului retroesofagian (după S. Duca).

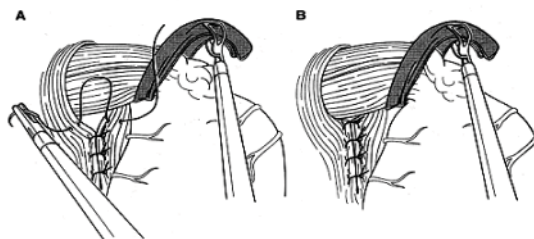


Figura 2. Crurorafia posterioară Hill.

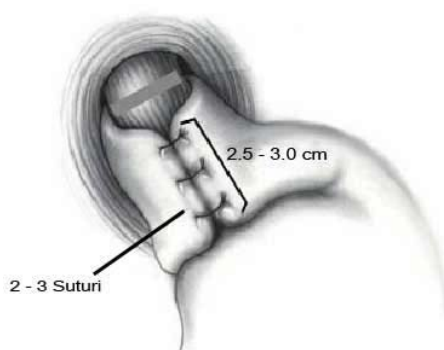


Figura 3. *Fundoplicatura Nissen-Rossetti.*



Figura 4. *Fundoplicatura bilaterală Toupet (pe 270°).*

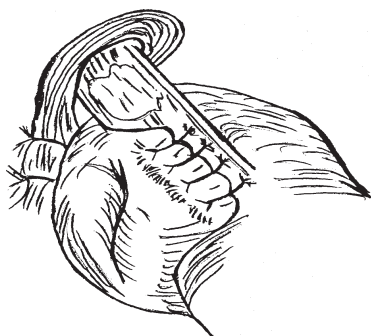


Figura 5. *Fundoplicatura posterioară parțială Toupet (pe 180°).*

În 7 cazuri de hernii hiatale mixte subtotale, s-a practicat cura herniei cu plasa sintetică prin calea laparoscopică. În practica noastră am folosit plasa sintetică din polipropilenă cu suprafața bifacială siliconată antiadezivă (Surgimesh). În 10 (4,35%) cazuri complicate (stenoza peptică – 1 caz, esofagul Barrett cu displazia severă – 4 cazuri și cancer gastroesofagian – 5 cazuri) s-a efectuat extirparea esofagului și plastia cu stomac sau colon.

Din 230 de pacienți care au fost operați, perioada postoperatorie s-a complicat în 20 (8,7%) de cazuri:

- 12 cazuri – disfagie postoperatorie tranzitorie (cea mai frecventă complicație după fundoplicaturile complete), care a fost rezolvată conservator;
- 8 cazuri – distensie gastrică tranzitorie (gaz-bloat syndrome).

Recidiva BRGE a avut loc în 5 (2,17%) cazuri, care au fost reoperate, și un caz letal după plastie de esofag.

În studiul nostru am folosit metoda de evaluare standardizată a rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță – “scara Visick”. Dintre 230 de pacienți examinați la distanță, rezultat excelent și bun a fost atestat la 150 (65,2%) de pacienți, rezultat satisfăcător – la 70 (30,4%) și nesatisfăcător – la 10 (4,35%) bolnavi.

#### Concluzii:

- Aplicând tratamentul conservator, nu trebuie să uităm că rezultatele primare pot fi iluzorii în mare parte, pentru că substratul morfologic nu este lichidat și, deci, condițiile progresării esofagitei de reflux se mențin, iar bolnavul este impus să folosească permanent remedii medicamentoase. Aceasta, însă, atât din punct de vedere economic, cât și psihologic, nu poate fi considerat avantajos.

- În lipsa unui efect durabil, tratamentul medical poate fi apreciat ca o măsură de pregătire preoperatorie, capabilă să realizeze remisiunea fenomenelor bolii sau să amelioreze situațiile determinate de patologiiile coexistente. Evident că intervenția pe un teren pregătit are mai multe șanse de succes, nemaivorbind de condițiile mai favorabile în care vor evolua procesele de refacere în perioada postoperatorie.

- Implementarea tehnicii endoscopice a lărgit semnificativ diapazonul posibilităților operatorii în practica chirurgiei joncțiunii esofagogastrice, aceasta fiind o tehnică operatorie mai menajantă, care a redus semnificativ traumatismul manipulărilor chirurgicale și a permis a considera crurorafia posterioară și fundoplicatura parțială, efectuată laparoscopic, o metodă electivă în tratamentul BRGE și al herniilor hiatale.

#### Bibliografie selectivă

1. Abrahao L.J. J.R., Lemme E.M., Carvalho B.B., etc. *Relationship between the size of hiatal hernia and esophageal acid exposure time in erosive and non-erosive reflux disease.* In: Arq. Gastroenterol., 2006, Jan.-Mar., vol.43 (1), p. 37-40.
2. Alderson D., Welbourn C.R. *Laparoscopic surgery for gastro-oesophageal reflux disease.* In: J. Gut., 1997, vol. 40, № 5, p. 565-567.
3. Benassai G., Mastroilli M., Quarto G., Galloro G. et al. *Laparoscopic antireflux surgery: indications, pre-operative evaluation, techniques, and outcomes.* In: Hepatogastroenterology, 2006, Jan.-Feb., vol. 53(67), p. 77-81.
4. Castell Donald. *My Approach to the difficult GERD patient.* In: European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 1999, vol. 11 (suppl. 1), S19-S23.
5. Kahrilas P.J. *Gastroesophageal reflux disease.* In: JAMA, 1996, vol. 276, p. 983-988.

6. Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes S C., Makiewicz S., Lombard R. *Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report*. In: Surg. Laparosc. Endosc., 1991, vol. 1, p. 138-143.

7. Dickman R., Mattek N., Holub J., Peters D., Fass R. *Prevalence of Upper Gastrointestinal Tract Findings in Patients With Noncardiac Chest Pain Versus Those With Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)-Related Symptoms: Results from a National Endoscopic Database*. In: Am. J. Gastroenterol., 2007, vol. 102(6), p. 1173-9.

8. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Антоненко О.М., Щербенков И.М. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. Москва, ВУНМИЦ МЗ РФ, 2000, 37 с.

### Rezumat

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) constituie actualmente obiectul unei atenții deosebite din partea clinicienilor, motivate de incidența globală înaltă de 5-10% la populația examinată.

Într-un termen de 10 ani (2000-2010), în clinica de chirurgie a FEC MF au fost tratați 230 de pacienți cu BRGE. Tratamentul conservator s-a aplicat la 200 de pacienți din lotul de studiu. S-a constatat că recidiva refluxului gastroesofagian, după o lună de la finisarea tratamentului conservator, a avut loc în 30% din cazuri, peste 6 luni – în 80% cazuri. Rezolvarea radicală a BRGE se obține cu ajutorul tratamentului chirurgical, cu rezultate la distanță bune și foarte bune în peste 80-90% cazuri.

**Concluzii.** În lipsa unui efect durabil, tratamentul medicamentos poate fi apreciat ca o măsură de pregătire preoperatorie. Implementarea tehnicii endoscopice a lărgit semnificativ diapazonul posibilităților operatorii în practica chirurgiei joncțiunii esofagogastrice, aceasta fiind o tehnică mai menajantă de operație, care a redus semnificativ traumatismul manipulărilor chirurgicale.

### Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is currently the subject of special attention of clinicians, driven by high global incidence 5-10% of the population examined. In the period of 10 years (2000-2010) in the department of surgery CEM were treated 230 patients with GERD. Conservative treatment was applied to 200 patients in the study group.

It was found that gastroesophageal reflux recurrence one month after completion of conservative treatment occurred in 30% of cases, over 6 months - 80%. Radical solution of GERD is obtained using the surgical treatment with excellent and good remote results in over 80-90%.

**Conclusions.** 1. In the absence of a lasting effect, medical treatment can be considered as a measure of preoperative preparation. 2. Implementation of endoscopic

technique significantly expanded the possibilities of surgery in gastroesophageal junction, this is the most developed technique in performing operations, which significantly reduced trauma of surgical manipulation.

### Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время является предметом особого внимания со стороны врачей, что связано с высоким уровнем мировой заболеваемости – 5-10% обследуемого населения. В течение 10 лет (2000-2010), в клинике хирургии ФПК лечились 230 пациентов с ГЭРБ.

Консервативное лечение принимали 200 пациентов из исследуемой группы. Было установлено, что рецидив гастроэзофагеального рефлюкса через месяц консервативного лечения был зарегистрирован в 30% случаев, через 6 месяцев – в 80% случаев. Радикальное решение ГЭРБ можно получить при помощи хирургического лечения с отличными и хорошими отдаленными результатами более чем в 80-90% случаев.

**Выводы.** 1. В случае отсутствия длительного эффекта, консервативное лечение может рассматриваться как этап предоперационной подготовки. 2. Внедрение эндоскопической техники значительно расширило диапазон хирургических вмешательств в области желудочно-пищеводного соединения; эта техника является более щадящей, что позволяет значительно сократить травматичность хирургических манипуляций.

## FLEGMONUL RETROPERITONEAL RECIDIVANT, CAUZAT DE OSTEOMIELITA TUBERCULOASĂ A ILIONULUI (CAZ CLINIC)

*Cornel Lepadatu*<sup>1</sup>, asist. univ.,  
*Sergiu Cuceinic*<sup>2</sup>, șef secție,  
*Sergiu Ungureanu*<sup>2</sup>, vicedirector chirurgie,  
*Vasile Procopciuc*<sup>3</sup>, medic-chirurg,  
*Nicolae Gladun*<sup>1</sup>, șef catedră Chirurgie FEC  
MF, *Victor Stebleanco*<sup>2</sup>, medic-anesteziolog  
<sup>1</sup> USMF "Nicolae Testemițanu"  
<sup>2</sup> IMSP Spitalul Clinic Republican  
<sup>3</sup> IMSP Institutul de Ftiziopneumologie  
"Chiril Draganiuc"

La începutul secolului XX, cauza principală a psoitelor a fost spondilita tuberculoasă (boala Pott). Odată cu reducerea răspândirii *M tuberculosis* în țările dezvoltate, a devenit mai frecventă varianta primară, apărută pe cale hematogenă, întâlnită la persoanele în



etate și la pacienții imunocompromiși. În R.Moldova, care ocupă primul loc în Europa după rata infectării populației cu tuberculoză, sunt deseori înregistrate formele extrapleurale, respectiv se pot întâlni psolite secundare.

Din 15 cazuri de flegmoane retroperitoneale nonpancreatogene tratate în clinica noastră în perioada 2000-2010, într-un caz a fost depistată osteomielița ilionului de origine tuberculoasă. Descriem acest caz clinic remarcabil prin dificultăți deosebite de diagnostic și tratament.

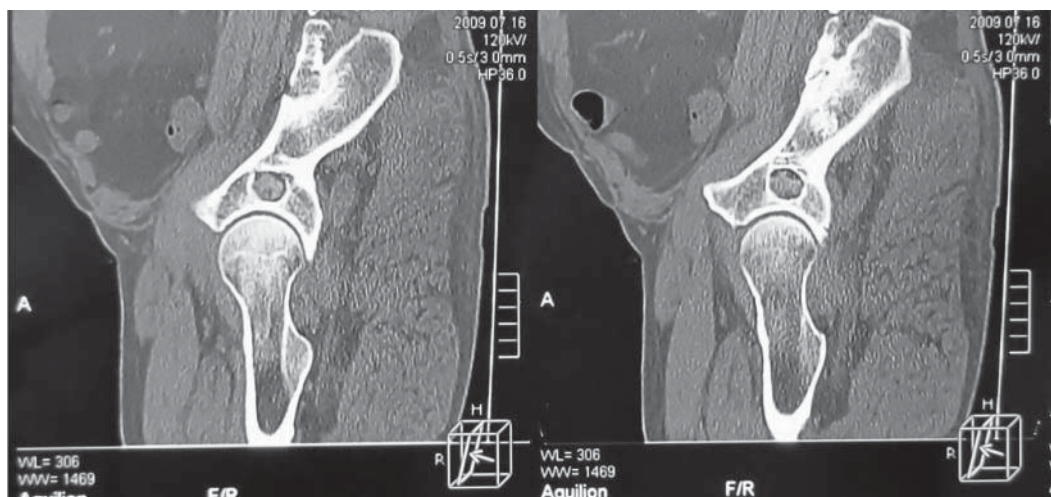
**Caz clinic.** Pacientul A, în vârstă de 43 de ani, a fost internat în secția de chirurgie generală SCR de 3 ori pe parcursul perioadei de 5 ani – în 2004, 2007 și 2009 respectiv. La fiecare internare acuza febră, dureri lombare violente cu iradiere în coapsa dreaptă, care au apărut după un efort fizic. Hemoleucograma demonstra anemia, leucocitoza pronunțată cu apariția formelor tinere de neutrofile. Ecografia abdominală și radiografia coloanei lombosacrale și a oaselor bazinului nu au depistat procese patologice. La prima internare radiografia toracică a descris pneumonie septică bilaterală cu pleurezie exudativă pe dreapta. În 2004 intervenția chirurgicală a fost efectuată în baza datelor clinice – debridarea și drenarea flegmonului retroperitoneal prin abord extraperitoneal pe dreapta. Postoperator a fost stabilit diagnosticul psolită purulentă primară pe dreapta. Procesul inflamator pleuropulmonar s-a rezolvat pe fondul tratamentului medicamentos și după câteva puncții pleurale pe dreapta.

Evoluția ulterioară a fost fără evenimente, până la externarea la a 12-a zi postoperatorie. În 2007 flegmonul retroperitoneal cu implicarea peretelui abdominal anterolateral pe dreapta a fost înregistrat preoperator la tomografie spiralată abdominală. Schimbări în structurile osoase regionale nu au fost descoperite. La examinarea bacteriologică a sângelui, a fost obținută creșterea de *Staphylococcus aureus* polirezistent, cu

sensibilitatea la carbapeneme. Cazul a fost rezolvat prin tehnica identică cu incizii suplimentare pentru drenarea și debridarea flegmonului peretelui abdominal. Diagnosticul clinic: psolită purulentă pe dreapta; flegmon retroperitoneal recidivant. Cauza recidivei a fost considerat un focar septic retroperitoneal rezidual. Evoluție postoperatorie fără complicații. La următoarea internare, în 2009, se prezintă cu aceleași semne clinice, suplimentar se observă avansarea procesului supurativ pe coapsa dreaptă, cu implicarea mușchilor aductori până la articulația genunchiului.

Starea generală a pacientului a fost gravă, sepsisul sever manifestat prin oligurie și dereglări mintale a dictat o intervenție chirurgicală urgentă. Acest episod a necesitat 3 intervenții cu anestezie intravenoasă pentru controlul procesului supurativ-necrotic. În timpul unei din reintervenții a fost prelevat material patologic de pe aripa osului ilion pentru analiza morfologică. Examenul morfopatologic a confirmat suspiciunea de proces specific infecțios, descriind tabloul caracteristic pentru afectarea tuberculoasă. Computer tomografia efectuată după stabilizarea stării pacientului a depistat focare de destrucție în osul ilion pe dreapta. Evoluția după ultima operație a fost favorabilă. Pacientul a necesitat spitalizare timp de 22 zile, după care a fost îndreptat la Institutul de Ftiziopulmonologie pentru tratament specializat. Diagnosticul clinic: Tuberculoza extrapleurale. Osteomielița osului iliac drept. Flegmon retroperitoneal recidivant pe dreapta. În prezent pacientul nu are acuze, este apt de muncă și reîncadrat social.

**Discuții și concluzii.** Conform unei publicații de trecere în revistă privind etiologia abceselor iliopsoice secundare, cel mai frecvent sunt înregistrate cauze digestive: boala Crohn (60%) și apendicita acută (16%) [1]. Această observație este parțial confirmată



Focarele de osteodestrucție din osul iliac drept.



de datele noastre: în seria din 15 cazuri de supurații retroperitoneale izolate au fost 4 cazuri de apendicită acută (26,7%). Totodată, nu am înregistrat nici un pacient cu boala Crohn și în 3 cazuri (20%) am depistat osteoliza regională, inclusiv cazul descris cu osteomieliță tuberculoasă. Aceste date confirmă tendința universală în epidemiologia psoitelor și altor infecții retroperitoneale spre creșterea cazurilor de infectare primară pe cale hematogenă dintr-o sursă ocultă, cu micșorarea frecvenței de cauze digestive și reapariția psoitelor de origine tuberculoasă.

Tomografia computerizată este metoda cea mai informativă în diagnosticul supurațiilor abdominale extraperitoneale și în depistarea leziunilor osteoarticulare regionale. În cazuri selecte, drenajul eco- sau TC-ghidat poate fi folosit ca un pas chirurgical inițial sau ca o intervenție definitivă, cu rată înaltă de succes clinic [2]. La efectuarea drenajului chirurgical tradițional, este necesar de luat în considerație posibila răspândire a procesului purulent în membrul inferior prin lacuna musculorum, lacuna vasorum și foramen obturator [3]. În R. Moldova psoitele secundare pot fi cauzate de spondilite și osteomielite ale oaselor bazinului de origine tuberculoasă. Prezența procesului specific tuberculos necesită proceduri chirurgicale suplimentare cu concursul chirurgului-ftiziateru.

#### Bibliografie selectivă

1. Ricci M.A., Rose F.B., Meyer K.K. *Pyogenic psoas abscess: worldwide variations in etiology*. In: World Surg., 1986, 10, p. 834-843.
2. Van den Berge M., de Marie S. et al. *Psoas abscess: report of a series and review of the literature*. In: The Netherlands Journal of Medicine, 2005, 63, p. 413-416.
3. Zhou Z., Song Y., Qianyun C. *Primary psoas abscess extending to thigh adductors: case report*. In: BMC Musculoskeletal Disorders, 2010, 11, p. 176.

#### Rezumat

Infecțiile retroperitoneale sunt situații clinice neobișnute, asociate cu morbiditate și mortalitate înalte. Prezența procesului specific tuberculos necesită proceduri chirurgicale suplimentare, cu concursul chirurgului-ftiziateru.

#### Summary

Retroperitoneal infections are unusual clinical situations associated with high morbidity and mortality. The presence of specific tuberculous process makes necessary additional surgical procedures in common with surgeon-phthisiologist.

#### Резюме

Ретроперитонеальные инфекции являются необычными клиническими ситуациями, сопряжёнными с высоким уровнем осложнений и смертности. Наличие специфического туберкулёзного процесса обуславливает необходимость дополнительных хирургических манипуляций, которые выполняются в сотрудничестве хирургом-фтизиатром.

### CURA HERNIILOR HIATALE MIXTE SUBTOTALE CU PLASA SINTETICĂ

*Natalia Șipitco*, dr. în med., asist. univ.,  
*Sergiu Ungurenu*, dr. în med., conf. univ.,  
*Alecu Garaba*, chirurg,  
*Sergiu Cuceinic*, chirurg,  
*Elena Cepoia*, dr. în med., radiolog  
 IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Hernia hiatală (HH) esofagiană este o problemă actuală cu incidență globală înaltă de aproximativ 15% (60-70% din bolnavi fiind asimptomatici), patologia plasându-se pe locul trei după ulcerul peptic gastroduodenal și litiaza biliară. Din grupul pacienților supuși examenului radiologic al tractului digestiv, la 33% se depistează HH, care afectează mai frecvent subiecții cu vârsta de peste 50 de ani, cu o ușoară prevalare la sexul masculin. La senili această patologie se atestă la fiecare al 2-lea bolnav [1, 2].

Deseori evoluția HH are un caracter agresiv și conduce la declanșarea reflux-esofagitei care, la rândul său, poate cauza un șir de complicații grave ca: ulcerul peptic, strictura și scurtarea esofagului, apariția esofagului Barrett, a cancerului esofagian.

După clasificarea lui Ackerlund (1926), sunt trei tipuri de hernii hiatale:

1. *HH axiale* (prin alunecare, HHA) – 90% din totalul HH. Cardia și o parte din fornix sunt situate mai sus de hiatul esofagian al diafragmei, dar esofagul (de lungime normală) apare flexuos și compromite funcția de valvă a cardiei (figura 1).

1. *HH paraesofagiene*, cu incidență între 3 și 5%. Topografia cardiei se păstrează. Fornixul și curbura mare a stomacului migrează prin orificiul esofagian al diafragmei. Funcția de valvă a cardiei nu este compromisă (figura 2).

2. *HH mixte* (mecanismul de producere prin alunecare și rostogolire) – 5-7% (figura 3).

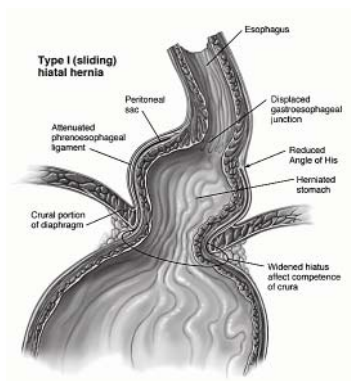


Fig. 1. HH axială.

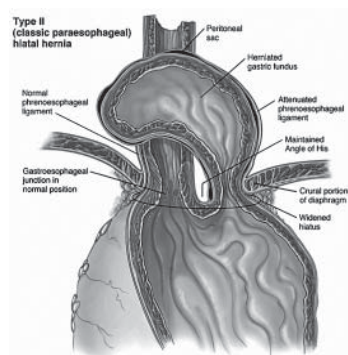


Fig. 2. HH paraesofagiană.

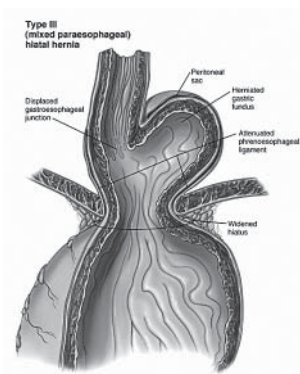


Fig. 3. HH mixtă.

**Material și metode.** În clinica de chirurgie FEC MF, timp de 10 ani (2000-2011) au fost operați 32 de pacienți cu HH mixtă: 30 pe calea laparoscopică și 2 prin laparotomie, dintre care 25 de cazuri – hernii cardiofundale, 7 cazuri – subtotale.

Metodele de examinare în herniile hiatale mixte au inclus investigații tradiționale, necesare în cazul oricărui pacient cu hernie hiatală: FEGDS, radioscoopia esofagului cu masă baritată polipozitională, pH-metria, scintigrafia esofagului (figurile 4-6 colecția dr. în med. E. Cepoida).

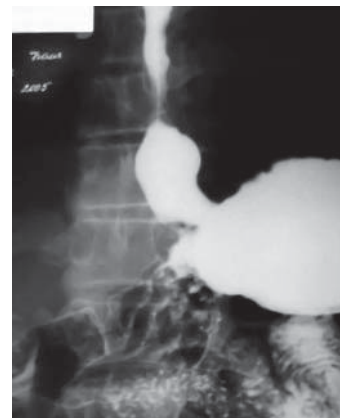


Fig. 4. HH axială.

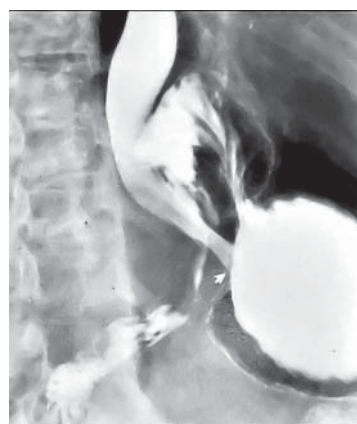


Fig. 5. HH paraesofagiană.

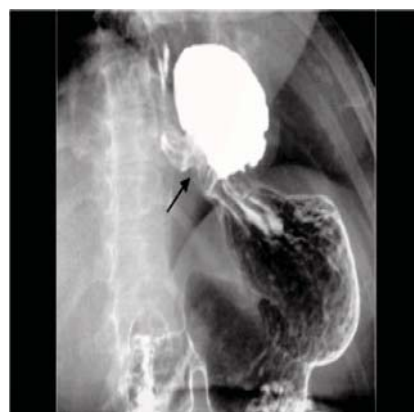


Fig. 6. HH mixtă.

La 17 pacienți s-a practicat fundoplicatura anterioară pr. Dor (180°), la 4 – Nissen-Rossetti și încă la 4 pacienți – pr. Toupet. Plasa sintetică a fost aplicată în 7 cazuri, dintre care 6 au fost rezolvate prin calea laparoscopică și un caz – prin laparotomie. În toate cazurile operate s-au confirmat heniile hiatale gigante subtotale, cu diametrul hiatusului esofagian >5 cm, ce a servit drept indicație pentru aplicarea plasei sintetice.

Tipuri de plase sintetice:

1. Polipropilenă; 2. Politetrafluoroetilenă (PTFE);

3. Dual Mesh; 4. Alodermă; 5. SIS (small intestinal submucosa).

În practica noastră am folosit plasa sintetică din polipropilenă, cu suprafața bifacială siliconată, anti-dezivă (Surgimesh). Plasa a fost fixată pe diafragmă în jurul esofagului după disecția hiatusului esofagian și crurorafia posterioară în 5 cazuri (figurile 7–9).

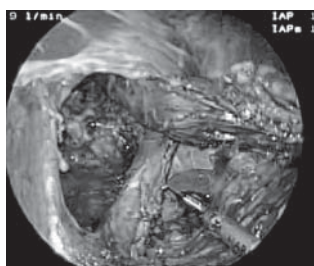


Fig. 7. Disecția JEG.



Fig. 8. Crurorafia posterioară.

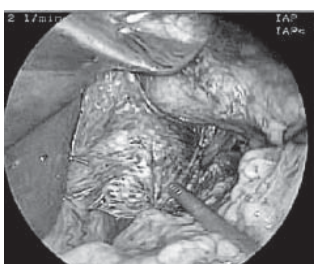


Fig. 9. Aplicarea plasei sintetice.

În 2 cazuri plasa sintetică a fost instalată după crurorafia posterioară și fundoplicatura completă pr. Nissen-Rossetti (360°). În toate cazurile evoluția postoperatorie a fost favorabilă și a decurs fără complicațiile posibile. Am folosit metoda de evaluare standardizată a rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță – “scara Visick”. Rezultat excelent sau bun a fost atestat la 5 pacienți, rezultat satisfăcător – la 2 bolnavi.

#### Concluzii:

1. Tratamentul HH este, în principiu, chirurgical. Numai acțiunile de ordin chirurgical permit corectarea în mod radical a anormalităților din zona hiatusului esofagian și, prin urmare, asigură rezultate satisfăcătoare și stabile.

2. Cura herniei hiatale cu plasa sintetică, efectuată laparoscopic, este metoda electivă în tratamentul herniilor hiatale mari.

3. În herniile hiatale gigantice, cu diametrul hiatusului esofagian > 5 cm, utilizarea plasei sintetice este recomandabilă pentru evitarea recidivelor herniilor hiatale.

#### Bibliografie selectivă

1. Andreica V. *Patologia esofagiană și gastrică de reflux*. Cluj-Napoca, 1989.
2. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. București, 2001, vol. 1, p. 1323-1415.
3. Diwan Tayab. *Video: a simplified technique for placement of biologic mesh in cement paraesophageal hernia repair (PEH)*. In: *Surgical endoscopy*, 2010, 24 (1), p. 221.
4. Frantzides Constantine T. *Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members*. *Surgical endoscopy*, 2010, 24 (5), p. 1017.
5. Koch Oliver O. Influence of the size of the hiatus on the rate of reherniation after laparoscopic fundoplication and refundoplication with mesh laparoscopic hiatoplasty. In: *Surgical endoscopy*, 2010, 24, p. 2794.
6. Soricelli E. *Long-term results of hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery*. In: *Surgical endoscopy*, 2009, 23 (11), p. 2499.
7. Zügel Nico. Severe complication of laparoscopic mesh hiatoplasty for paraesophageal hernia. In: *Surgical endoscopy*, 2009, 23 (11), p. 2563.

#### Rezumat

Hernia hiatală (HH) esofagiană este o problemă actuală cu incidență globală înaltă de aproximativ 15%. După clasificarea lui Ackerlund (1926), sunt trei tipuri de hernii hiatale: hernie hiatală axială, HH paraesofagiană și HH mixtă. Incidența herniilor hiatale mixte este de 5-7%.

În clinica de chirurgie FEC MF, timp de 10 ani (2000-2011) au fost operați 32 de pacienți cu HH mixtă. Plasa sintetică a fost aplicată în 7 cazuri, dintre care 6 au fost rezolvate prin calea laparoscopică și un caz – prin laparotomie. În toate cazurile operate s-au confirmat herniile hiatale gigantice subtotale, cu diametrul hiatusului esofagian >5 cm, ce a servit drept indicație pentru aplicarea plasei sintetice.

Se poate concluziona că gura herniei hiatale cu plasa sintetică, efectuată laparoscopic, este metoda electivă în tratamentul herniilor hiatale mari. În herniile hiatale gigantice, cu diametrul hiatusului esofagian >5 cm, utilizarea plasei sintetice este recomandabilă pentru evitarea recidivelor herniilor hiatale.

#### Summary

Hiatal hernia (HH) is a current problem with a high overall incidence of 15%. According to classification of Ackerlund (1926) there are three types of hiatal hernias: axial hiatal hernia, paraesophageal hiatal hernia and mixed



hiatal hernia. The incidence of mixed hiatal hernia is 5-7%.

In the period of 10 years (2000-2011) in the department of surgery CEM were operated 32 patients with mixed HH. Synthetic mesh was used in 7 cases, 6 cases of which were solved by laparoscopic way and one case by laparotomy. In all cases were confirmed giant subtotal hiatal hernia with diameter of esophageal hiatus > 5 cm, which served indication for application of synthetic mesh.

Cure of hiatal hernia with synthetic mesh, performed by laparoscopic way, is the elective method in the treatment of giant hiatal hernias. The use of synthetic mesh in giant hiatal hernias with diameter of esophageal hiatus > 5 cm is advisable to avoid the recurrence of them.

### Резюме

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в настоящее время является актуальной проблемой с общей заболеваемостью около 15%. Согласно классификации Ackerlund (1926), существует три типа хиатальных грыж: аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и грыжа смешанного типа. Частота хиатальной грыжи смешанного типа составляет 5-7%.

В клинике хирургии ФПК в течение 10 лет (2000-2011) были прооперированы 32 пациента с хиатальными грыжами смешанного типа.

Синтетическая сетка была использована в 7 случаях, из которых 6 случаев были прооперированы лапароскопическим путем и один случай – через лапаротомный доступ. При всех оперативных вмешательствах были обнаружены гигантские субтотальные хиатальные грыжи смешанного типа с диаметром пищеводного отверстия диафрагмы > 5 см, что и послужило показанием к применению синтетической сетки.

Лечение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы лапароскопическим путем с использованием синтетической сетки является методом выбора при больших грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. При хиатальных грыжах больших размеров, когда диаметр пищеводного отверстия диафрагмы > 5 см, рекомендуется использовать синтетическую сетку для профилактики рецидивов грыж.

## FACTORII DE RISC ÎN INFECȚIA PLĂGII POSTOPERATORII ÎN URMA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL DEFECTELOR PERETELUI ABDOMINAL

*Serghei Grati*, medic chirurg, doctorand,  
*A. Vascan*, medic chirurg,  
*S. Cuceinic*, șef secție  
Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Tratamentul patologiei peretelui abdominal anterolateral ocupă primul loc printre intervențiile chirurgicale efectuate în secțiile cu profil chirurgical. Anual în Europa se efectuează peste 100.000 de intervenții chirurgicale pentru tratamentul defectelor parietale abdominale. Deși există multe tehnici chirurgicale aplicate în terapia herniilor, rata complicațiilor postoperatorii și recidivelor rămâne la cote înalte. Infecțiile postoperatorii ale plăgilor reprezintă factorul de risc pentru apariția recidivelor în tratamentul herniilor.

**Material și metode.** Lotul de pacienți incluși în studiu a fost alcătuit din 84 de bolnavi care au dezvoltat complicații septice postoperatorii din totalul de 476 de pacienți cu patologia peretelui abdominal, internați în clinica de chirurgie generală SCR pe parcursul anilor 2008-2011. Datele clinice despre pacienți, metoda de tratament aplicată, evoluția postoperatorie au fost obținute din fișele de observație.

Din totalul de 476 de bolnavi luați în studiu, complicațiile supurante la nivelul plăgilor postoperatorii au fost în număr de 84 (17,64%). În urma examinării rezultatelor postoperatorii, s-au depistat factorii predispozanți pentru apariția infecțiilor la nivelul plăgii postoperatorii, cum ar fi: diabetul, tratamentul îndelungat cu steroizi, timpul operatoriu îndelungat, utilizarea meșelor sintetice, tabagismul etc.

Lotul de studiu a fost alcătuit predominant din populația de gen feminin (67%) (figura 1). Media de vârstă cu incidența maximă a patologiei parietale abdominale a fost cuprinsă între 50 și 60 de ani (21%). Conform datelor din literatură, complicațiile supurante la nivelul plăgilor postoperatorii variază între 2% și 54%, fiind în strictă dependență de metoda chirurgicală aplicată [4, 5]. Procedeele chirurgicale ce presupun implantarea meșelor sintetice pentru întărirea peretelui parietal sunt soldate cu rata cea mai mare de complicații septice [1].



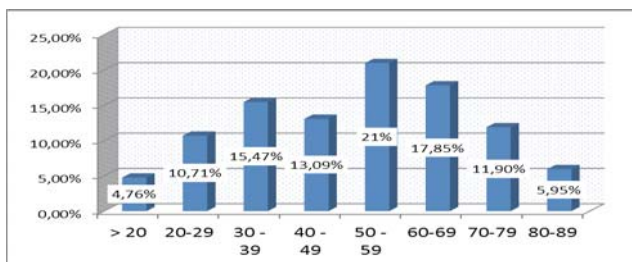


Figura 1. Repartizarea pacienților după media de vârstă.

De asemenea, tratamentul chirurgical al recidivelor, evențațiilor abdominale reprezintă un factor de risc pentru complicații supurante [6]. Infecțiile la nivelul plăgilor postoperatorii sunt un factor de risc major pentru dezvoltarea recidivelor și evențațiilor abdomenale [4]. În urma examinării clinice și paraclinice a pacienților, s-a constatat că majoritatea celor cu complicații septice la nivelul plăgii postoperatorii sufereau de boli cronice, cum ar fi: ateroscleroza obliterantă a membrelor inferioare, ateroscleroza coronariană, BPCO, diabetul, hipertensiunea arterială, obezitatea, patologiiile pulmonare cronice [2]. Pentru evidențierea tuturor factorilor ce au predispus plaga postoperatorie la infecție, au fost studiate detaliat factorii ce țin de etapa intervenției chirurgicale și de pregătirea preoperatorie a pacienților, conduita postoperatorie a bolnavilor operați pentru patologia peretelui abdominal.

De asemenea, am încercat să comparăm evoluția postoperatorie a pacienților tratați cu implantarea materialului sintetic cu cea a bolnavilor la care tratamentul herniei s-a efectuat fără aplicarea plasei sintetice. Pacienții au fost randomizați în funcție de tipul herniei abdominale supuse intervenției chirurgicale: epigastică, ventrală, ombilicală, peristomală, Spiegel etc. De asemenea, bolnavii au fost clasificați după metoda chirurgicală de tratament aplicată. Factorul de risc pentru apariția complicațiilor supurante la nivelul plăgii postoperatorii a fost evaluat și în funcție de statutul chirurgical al pacienților. Astfel, tratamentul chirurgical al herniilor și evențațiilor complicate, efectuat în mod urgent, a fost statistic mai predispus la complicații supurante (cu 7,4% ) decât intervențiile efectuate în mod programat, în cazul herniilor lipsite de complicații (figura 2).

O parte din pacienți au fost supuși intervențiilor concomitente. Astfel, plastia peretelui abdominal, combinat cu intervenții septice, a dus la rata de infecție la nivelul plăgii postoperatorii în medie de 11% cazuri. La pacienții tratați prin plastia peretelui abdominal cu implantarea materialului sintetic, s-a luat în considerație tipul protezei sintetice utilizate.

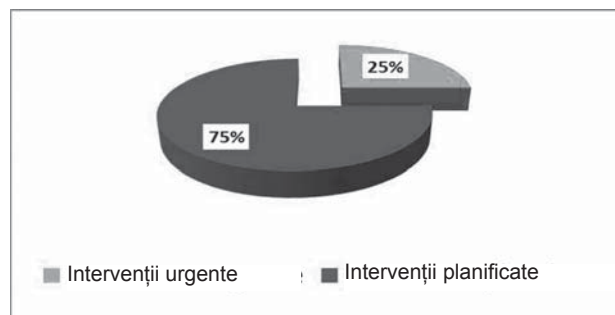


Figura 2. Clasificarea pacienților după caracterul intervenției chirurgicale.

În urma examinării perioadei intraoperatorii, am constatat faptul că riscul dezvoltării complicațiilor septice depinde direct de volumul pierderilor sangvine și compensarea volemică adecvată a organismului, efectuate în perioada intraoperatorie și cea postoperatorie imediată. Hipovolemia și hipoxia celulară predispun la dezvoltarea microorganismelor patogene în regiunea plăgii [5]. De asemenea, necorijarea pierderilor volemice predispuie la dezvoltarea altor complicații grave, cum ar fi tromboembolia, infarctul miocardic, ictusul cerebral, insuficiența hepatorenală. Instalarea acestor stări patologice grave în perioada postoperatorie duce la imobilizarea îndelungată la pat a pacienților [1].

Din totalul de 476 de bolnavi operați pentru patologia peretelui abdominal, au fost raportate 17 decese (3,58%). Cauza decesului în perioada postoperatorie timpurie a fost tromboembolia arterei pulmonare (2,52%), infarctul miocardic acut (0,84%), progresarea insuficienței poliorganice (0,21%), în special hepatorenale, decompensarea funcției respiratorii (0,21%) (figura 3).

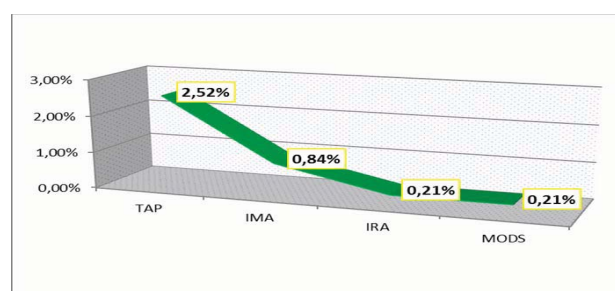


Figura 3. Repartizarea pacienților după cauza decesului în perioada postoperatorie.

Majoritatea infecțiilor chirurgicale sunt determinate de 3 grupe bacteriene: coci grampozitivi, bacili gramnegativi și bacterii anaerobe [6]. Clasificarea proceselor supurante la nivelul plăgii postoperatorii s-a efectuat în funcție de agentul patogen și stratul de adâncime a țesuturilor implicate în supurație (tabelul 1, figura 4).

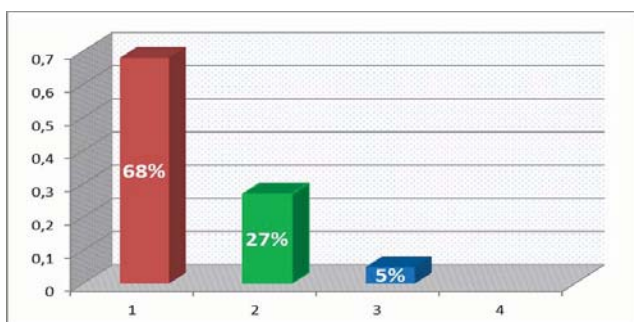


Figura 4. Incidența agenților patogeni în plăgile postoperatorii septice, luate în studiu.

Tabelul 1

**Principalele procariote de interes medical**  
(sursa: <http://www.scribube.com>)

Principalele procariote de interes medical (care cuprind specii patogene pentru om)		
Familia	Genul	
MICROCOCCA- CEAE	Staphylococcus	f.a.
	Micrococcus	a.
STREPTOCOC- CACEAE	Streptococcus	f.a.
	Gemella	f.a.
	Aerococcus	f.a.
PEPTOCOCCA- CEAE	Peptococcus	ana.
	Peptostreptococcus	ana.
	Sarcina	ana.
	Brucella	
	Bordetella	
	Francisella	

coci grampozitivi

cocobacili gramnegativi aerobi

Astfel, infecția superficială a fost clasificată ca proces supurant ce cuprinde țesutul cutanat și cel subcutanat. Infecția profundă a fost definită ca proces supurant ce cuprinde straturile subaponevrotice și musculare. Din totalul de 84 de pacienți, care au prezentat contaminarea plăgilor postoperatorii, predominant au fost supuși tratamentului primar 65 de pacienți (77,38%), 12 (14,28%) au fost operați pentru recidiva herniei în urma tratamentului primar, fără plastia cu material sintetic, și 7 (8,3%) bolnavi au fost tratați pentru recidiva în urma tratamentului primar cu plasa sintetică.

Clasificarea pacienților din lotul de studiu, după tipul defectului parietal abdominal, a determinat prevalența evențărilor postoperatorii primare pe linia mediană anterioară – 39 de pacienți (46,42%), apărute în urma inciziilor chirurgicale pentru alte patologii intraabdominale. Hernia peristomală a fost întâlnită într-un singur caz (1,19%). Hernia inghinală a fost ra-

portată în 28 de cazuri (33,33%). Hernia perineală a fost tratată la o pacientă, fiind depistată primar după sarcină (1,19%). Defect parietal lombar a fost întâlnit în 5 cazuri (4,76%). Hernia instalată după apendicectomii a fost tratată în 4 cazuri (3,36%). Hernia paraombilicală după intervenții laparoscopice a fost corijată în 6 cazuri (8,33%) [tabelul 2].

Tabelul 2

**Clasificarea pacienților după tipul herniei**

Tipul herniei	Nr. pacienți/ cazuri (%)
Hernia ventrală	39 de pacienți (46,42%)
Hernia peristomală	1 caz (1,19%)
Hernia inghinală	28 de cazuri (33,33%)
Hernia perineală	1 caz (1,19%)
Hernia lombară	5 cazuri (4,76%)
Hernia după apendicectomie	4 cazuri (3,36%)

Din totalul herniilor luate în studiu, 21 de pacienți (25%) au fost internați în mod urgent. Ei prezentau la internare clinica de hernie complicată cu încarcerare, strangulare, eviscerație în urma traumatismului cu arma albă etc.

În 70,56% din cazuri a fost aplicată plasa sintetică pentru întărirea peretelui parietal. În toate cazurile s-a aplicat plasa sintetică neresorbabilă, multifilament din poliester. Procese supurante ale plăgilor postoperatorii în urma tratamentului chirurgical al defectelor peretelui abdominal au avut loc în 17,65% din cazuri. La 14 pacienți, care sufereau concomitent de diabet insulinodependent, obezitate gr. II și III, hipertensiune arterială și insuficiență coronariană, supurația plăgilor a fost raportată în proporție de 50% (7 pacienți). La 7 bolnavi care, sufereau de colecistită cronică calculoasă, ateroscleroză obliterantă, BPCO, fumători avansați, procese supurante s-au instalat în 71,42% din cazuri (5 pacienți). Din 11 pacienți ce administrau de mai mulți ani steroide, la 2 a avut loc supurația plăgii postoperatorii. La doi bolnavi ce nu prezentau tabloul clinic al vreunei patologii asociate herniei, a avut loc supurația superficială a plăgii. Noi explicăm apariția procesului supurant local prin timpul operatoriu prelungit (1 caz – 138 minute, al doilea caz – 118 minute). Contaminarea câmpului operatoriu poate fi explicată prin faptul că intervențiile simultane la vezicula biliară, intestin, strangularea herniară expun câmpul operatoriu la agenți patogeni [4].

**Concluzii.** Patologia peretelui anterolateral abdominal, reprezintă o boală cu caracter eterogen [5]. Incidența bolii crește odată cu vârsta pacienților, are tendință spre apariția complicațiilor specifice.

În urma studiului efectuat, s-a pus în evidență

faptul că utilizarea materialului sintetic în plastia peretelui abdominal nu reprezintă un factor dominant de risc pentru procesul supurant. În literatura de specialitate se accentuează importanța duratei timpului operatoriu. S-a demonstrat că expunerea țesuturilor pe o durată îndelungată favorizează dezvoltarea infecției în plagă [6]. Fumatul crește riscul instalării infecției de 1,5–2 ori [4]. Hipoxia celulară cronică la fumători devine mai agresivă în cazul pierderilor volemice în timpul intervenției. Profilaxia antimicrobiană este absolut necesară atât în perioada preoperatorie, cât și în perioada postoperatorie imediată. Corijarea clinică și paraclinică a patologiilor asociate scade riscul dezvoltării complicațiilor postoperatorii imediate. De asemenea, se va incuraja mobilizarea timpurie a pacienților.

#### Bibliografie selectivă

1. Anthony P.C. Bergen, L.T. Kim et al. *Factors affecting recurrence following incisional herniorrhaphy*. In: World J. Surg., 2000, 24, p. 95–100.
2. Burger R.W. Luijendijk and W.C. Hop et al. *Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia*. In: Ann. Surg. 2004, 240, p. 578–583.
3. Flum K. Horvath and T. Koepsell. *Have outcomes of incisional hernia repair improved with time? A population-based analysis*. In: Ann. Surg., 2003, 237, p. 129–135.
4. Medina M. Sillero and G. Martinez-Gallego et al. *Risk factors of surgical wound infection in patients undergoing herniorrhaphy*. In: Eur. J. Surg. 1997, 163, p. 191–198.
5. Sorensen T. Karlsmark and F. Gottrup. *Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial*. In: Ann. Surg., 2003, 238, p. 1–5.
6. Grati Serghei. *Conceptii moderne în tratamentul herniilor inghinale*. In: Arta Medica, nr. 6, 2009.

#### Rezumat

Studiul dat propune examinarea pacienților și a rezultatelor postoperatorii în urma tratamentului chirurgical al herniilor abdominale. Herniile peretelui abdominal, depistate în timpul altor intervenții chirurgicale și supuse tratamentului chirurgical, nu au fost incluse în studiu.

#### Summary

Wound infection, has been identified as a consistent risk factor, for recurrence after ventral hernia repair. Surgical treatment of anterolateral abdominal wall pathology tops of surgery performed in surgical departments. Annually in Europe over 100.000 of cases are performed, abdominal wall hernias are one of the most common conditions treated by general surgeons. Although hernia repair, is a common operation, recurrences and complications remain a vexing problem.

#### Резюме

Хирургическое лечение дефектов брюшной полости занимает одно из ведущих мест по численности хирургических вмешательств в клинических стационарах. Септические осложнения послеоперационных ран являются одним из факторов, которые способствуют развитию рецидивов в послеоперационном периоде.

## DESTRUCȚIILE PULMONARE ACUTE ÎN PRACTICA PULMONOLOGICĂ

*Ion Balica*, dr. în medicină, șef secție  
Chirurgie toracică  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Procesele inflamator-distructive pulmonare și complicațiile lor evolutive, asemănător altor procese purulente, au potențialul unei infecții generalizate. Este stabilit că sursa principală de destrucție pulmonară acută (DPA) în Republica Moldova este pneumonia acută.

Actualmente, pneumonia este una dintre cele mai frecvente cauze infecțioase de deces; pe glob anual decedează prin pneumonii 5 mln oameni. Era antimicrobiană a redus cu 66% mortalitatea generală în pneumonii, dar cifrele rămân înalte în țările subdezvoltate și în unele grupe de pacienți (cu imunitate compromisă, cu tare organice avansate). În SUA pneumonia este a 7-a cauză majoră de deces și cauza principală de mortalitate în patologia infecțioasă. În Marea Britanie pneumonia este responsabilă de 10% de decese; în Rusia anual 2 mln de pacienți suportă pneumonii acute. În țara noastră rata afecțiunilor aparatului respirator în structura deceselor este de 6,3%, anual de pneumonii decedând peste 600 de pacienți. Pnemoniile bacteriene sunt cauza supurațiilor pulmonare în 68%-95% de cazuri DPA. Pe glob, din numărul total al pneumoniilor acute 1%-2,2% degenerază în DPA, de care, conform datelor OMS, anual pe glob decedează 2,2 mln pacienți.

**Material și metode.** Incidența patologiei pulmonare în Republica Moldova este în continuă creștere; astfel, dacă în 2001 incidența era de 185 la 100000 populație, apoi în 2006 au fost înregistrate 288 cazuri de pneumonii acute la 100000 populație.

Cauza principală a DPA în Republica Moldova o constituie pneumoniile acute cu evoluție severă, o parte din ele evoluând spre abcedare, afecțiunile pulmonare distructive fiind un proces local, însă s-a stabilit că:

1. Procesele pulmonare gangrenoase și purulente sunt izvorul sepsisului pulmonar.

2. Sepsisul și hemoragiile pulmonare sunt cauzele principale ale deceselor în DPA.

3. Doar profilaxia proceselor purulente și gangrenoase pulmonare poate ameliora cifrele mortalității în sepsisul pulmonar.

În ultimii ani se constată o stabilitate a numărului de pacienți cu destrucții pulmonare acute (tabelul 1), tratați în secția de chirurgie toracică a SCR. Calculele demonstrează că mortalitatea generală în secție este de 2,5%, peste 16% din totalul pacienților tratați în această perioadă o constituie cei cu destrucții pulmonare acute, iar rata mortalității prin DPA din totalul deceselor este de 51,1%.

Tabelul 1

**Internarea pacienților cu DPA în perioada 2001-2010 în secția de chirurgie toracică a SCR**

Anul	Total pacienți internați	Total decese	Pacienți cu DPA	Decese prin DPA
2001	745	14	117	10
2002	796	16	115	9
2003	738	25	106	9
2004	713	17	114	6
2005	622	14	81	7
2006	651	16	119	9
2007	649	21	127	12
2008	611	21	104	11
2009	593	8	103	5
2010	618	18	112	9
În total	6736	170 (2,5%)	1098 (16,3%)	87 (51,1%)

În literatura recentă lipsesc caracteristicile clinice și de laborator ale DPA cu caracter necrotic, de aceea au fost investigați complex 100 de pacienți consecutivi cu procese gangrenoase pulmonare acute, internați în perioada 2009-2010 în secția toracală SCR. Criteriile includerii în studiu au fost prezența la internare a sputei purulente cu miros fetid și a cavitații distructive cu caracter gangrenos pe radiogramele toracice – semne ale necrozei infectate a parenchimului pulmonar.

**Resultate și discuții.** Vârsta medie în acest lot de studiu a fost de 48 de ani (tabelul 2), cu predominarea sexului masculin. Durata spitalizării în spitalele raionale, până la internarea în SCR, a fost de  $3,75 \pm 0,24$  săptămâni.

Tabelul 2

**Repartizarea pe sexe, vârstă și durata spitalizării**

Criteriu	Valoarea absolută	Procent
Bărbați	77	77
Femei	23	23

Vârsta medie (ani)	47,8± 1,2	-
Durata spitalizării (zile)	26,3± 2,15	-

Gangrena pulmonară a fost stabilită la 24 pacienți (24 %), dar predominau abcesele gangrenoase – 76 (76 %) bolnavi. Majoritatea abceselor au fost localizate în plămânul drept (tabelul 3), rata afectului bilateral fiind de 18%.

Tabelul 3

**Topografia procesului pulmonar**

Topografia	Nr. pacienți	Procent
Plămân drept	50	50
Plămân stâng	32	32
Bilateral	18	18
Total	100	100

În tratamentul acestor pacienți are importanță primordială drenarea cavitațiilor distructive, pe care noi am efectuat-o (tabelul 4) prin 2 metode: în 51% cazuri – drenajul Monaldi și la 40% pacienți – pneumotomia cu sechestrectomie.

Tabelul 4

**Metodele de tratament chirurgical aplicate**

Metoda	Nr. pacienți	Procent
Drenaj transtoracic Monaldi	51	51
Pneumotomie cu sechestrectomie	22	22
Drenaj Monaldi, urmat de pneumotomie	18	18
Microtraheostomie	6	6
Drenaj pleural	3	3
Total	100	100

Patologiile asociate au fost depistate la 23% pacienți din grupul de studiu (tabelul 5), cu predominarea bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC), a diabetului zaharat și a cirozelor hepatice. La 28% pacienți din lotul de studiu în anamneză este menționat etilismul cronic.

Tabelul 5

**Comorbiditățile depistate la 23 (23%) pacienți**

Patologia	Nr. pacienți	Procent
BPOC	6	26,1
Pielonefrită cronică	2	8,7
Ciroze hepatice	4	17,39
Diabet zaharat	4	17,39
Ateroscleroză	2	8,7
Encefalopatie posttraumatică	1	4,35
Epilepsie	3	13,04



Limfom non-Hodgkin	1	4,35
Total	23	100

Diagnosticul microbiologic s-a efectuat prin în-sămânțarea pe medii de cultură, în condiții aerobe și anaerobe a puroiului obținut la drenarea cavității abceselor. Rezultate pozitive au fost obținute la 57% pacienți. Hemocultura a fost pozitivă la 8%, notamente: Staph. Aureus – 3, Staph. epidermidis – 4, E. Coli – 1. Din grupul total de bolnavi, anaerobi în monoculturi sau asociații au fost izolați la 25/100 (25%), bacterii gramnegative în monoculturi sau asociații – la 22 (22%), grampozitivi – la 13 (13%) și asocieri de bacterii grampozitive și gramnegative la 3 (3,6%). Raportat la numărul de rezultate bacteriologice pozitive (57), s-a stabilit predominanța netă a anaerobilor și a bacteriilor gramnegative în puroiul din abcese pulmonare: anaerobi – 25/57 (44%); gramnegativi – 22/57(39%); grampozitivi – 13/57 (23%); grampozitivi+ gramnegativi – 3/57 (5,3%).

Majoritatea pacienților (72%) la internare prezentau complicații, care se manifestau prin simptomele clinice prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

**Datele clinice la pacienții cu DPA gangrenoase**

Simptom	Nr. pacienți	Procent
Tuse cu spută fetidă	100	100
Dureri toracice ipsilaterale	47	47
Empiem pleural	12	12
Flegmon toracic	14	14
Hemoptizie sau hemoragie pulmonară	7	7
Diseminare bronhogenă contralaterală	18	18
Frisoane	32	32
Subfebrili/afebrili	30	30
Hipotensiune arterială	21	21
Tahicardie	71	71
Tahipnee	43	43
Leucocitoză	68	68

La 31 (31%) din pacienți cu abcese pulmonare gangrenoase în stare gravă, erau absente semnele inflamației sistemice. Acesta este grupul de bolnavi tratați îndelungat în spitalele raionale, cu miros fetid, anemici; în acest grup este evidentă discordanța dintre starea clinică gravă și lipsa febrei, a leucocitozei, a tahicardiei etc. Diametrul mediu al cavității pulmonare, conform datelor radiologice, a fost  $8,81 \pm 0,7$  cm. Investigația endoscopică (fibrobronhoscopia) a relevat prezența endobronșitei mucopurulente la 66% pacienți și a variantei purulente gradul 2 sau 3 la 34%.

Rezultatele studiului demonstrează că, în pofida stării clinice grave, la o treime din pacienții cu DPA, la internare în SCR, lipseau febra, tahicardia, leucocitoza – fenomen, posibil, provocat de antibioterapia anterioară, în secțiile terapeutice, care, după părerea noastră, reflectă fenomenul toleranței la endotoxină. Acest fenomen inițial a fost caracterizat ca un răspuns adaptiv și benefic, dar el totodată este un component sau un marker al dereglării imune.

Corelarea antibioterapiei, efectuate în spitalele raionale la acest lot de pacienți, cu rezultatele testării la antibiotice în clinică, a stabilit că în 87% cazuri terapia antibacteriană era discordantă cu datele examenului bacteriologic. Dintre preparatele chimioterapice, utilizate în spitalele raionale în tratamentul pacienților din grupul de studiu, menționăm: penicilina, streptomicina, gentamicina, ampicilina, lincomicina, metronidazolul, ciprinolul, cefazolina, biseptol, rifampicina, tetraciclina, ceclor. Schema de tratament aplicată în secția toracală a SCR a constat din următoarele:

1. Drenarea imediată a cavității distructive cu prelevarea puroiului pentru analize bacteriologice; drenajul era efectuat prin toracopneumocenteza tip Monaldi sau pneumotomia cu sechestrectomie; în empiem era efectuat drenajul pleural; în cazurile imposibilității drenajului era efectuată microtraheostomia cu îndreptarea dirijată prin endoscop a capătului microtraheostomei în bronhia respectivă de drenaj.

2. Terapia antibacteriană inițială a fost empirică, conform schemelor elaborate în secție; după stabilirea sensibilității bacteriilor, preparatele erau modificate după sensibilitate sau erau păstrate. În cazul prezenței anaerobilor, în schema de tratament erau incluse preparate cu acțiune antianaerobă

3. Examen obligatoriu endoscopic și radiologic în dinamică.

4. Tratament infusional cu cristaloizi, plasmă, albumină, preparate din sânge.

5. Tratament simptomatic.

Preparatele cu efect antianaerob (tienam, lincomicina, dalacina/clindamicina, levomicetina succinat/cloramfenicol, metrogil) au fost indicate la 89% din pacienți. Aplicarea acestei scheme de tratament a dus la defervescentă în medie în  $4,23 \pm 0,81$  zile la majoritatea pacienților.

**Concluzii**

1. Studiul a confirmat existența problemelor de management al destrucțiilor pulmonare acute în practica pulmonologică din Republica Moldova la etapa actuală (durata nemotivată a tratamentului la nivelul primar, lipsa investigațiilor radiologice și endoscopice, deficiențele antibioterapiei empirice).

2. S-a stabilit predominanța netă a anaerobilor și a

bacteriilor gramnegative în puroiul din abcesele pulmonare, ceea ce face necesară introducerea în schema de tratament a preparatelor cu activitate antianaerobă.

3. Antibioterapia, în cazul DPA, este un adjuvant al tratamentului chirurgical, și în nici un caz nu este substituentul procedurilor de drenaj al cavităților distructive pulmonare.

#### Bibliografie selectivă

1. Bartlett J.G. *Antibiotics in lung abscess*. Seminars of Respiratory Infections, 1991, 6(2), p. 103-111.
2. Horvat T. *Chirurgie toracică*. Ed. Academiei Române, 2008.
3. Verma P. *Laboratory diagnosis of anaerobic pleuro-pulmonary infections*. Seminars of Respiratory Infections, 2000, 15(2), p. 114-118.
4. Богатов А. И., Мустафин Д. Г. *Осложненная стафилококковая пневмония у взрослых*. Москва, Медицина, 1984.
5. Пульмонология. *Национальное руководство*. Ред. Чучалин А.Г. Гэотар-Медиа, 2009.
6. Цыбусова Т. Н. *Острые и хронические неспецифические гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры в хирургии*. ИГМА, 2008.

#### Rezumat

Autorul a analizat internările anuale și mortalitatea prin destrucții pulmonare acute în secția de chirurgie toracică a SCR din ultimii 10 ani și a stabilit că rata DPA din totalul internărilor anuale este de 16,3%, iar cota mortalității prin DPA din letalitatea generală este de 51,1%. Evaluarea unui lot de 100 de pacienți cu destrucții pulmonare acute a stabilit unele din cauzele frecvenței acestei patologii în țara noastră, accentul fiind pus pe profilaxia DPA prin tratamentul corect al pneumoniilor acute la nivelul secțiilor de pneumologie.

#### Summary

The author analyzes morbidity and mortality data of acute pulmonary destruction patients during last 10 years in general thoracic surgery department of Republican Clinical Hospital and established that this group accounts for 16,3% of hospitalizations, the rate of mortality being 51,1% from total number of deaths. Analysis of 100 consecutive cases of acute pulmonary abscesses depicted some of leading causes of high morbidity and mortality by acute lung destructions in our country and pointed out that correct treatment of acute pneumonia by pulmonologists is the cornerstone of prophylaxis.

#### Резюме

Автор анализирует поступления больных с острыми инфекционными деструкциями легких за последние

10 лет и установил, что ежегодно эти больные составляют 16,3% от общего числа поступлений, в то время как их доля в общей летальности – 51,1%. Анализ 100 последовательных случаев с абсцессами легких установил некоторые важные причины высокой заболеваемости и смертности в группе ОИДЛ в нашей стране, подчеркнув главную линию профилактики – правильное лечение острых пневмоний в пульмонологических отделениях.

## ASPECTE DE TRATAMENT CHIRURGICAL AL ANEVRIȘMULUI DE AORTĂ ABDOMINALĂ

**Ruslan Cemârtan**, medic-angiochirurg;  
**D. Tabac**, medic-angiochirurg, șef secție;  
**A. Castraveț**, medic-angiochirurg, dr. în med.;  
**A. Țurcan**, medic-angiochirurg, dr. în med.;  
**V. Ghițu**, medic-angiochirurg;  
**V. Iachim**, medic-angiochirurg;  
**V. Buga**, medic-angiochirurg; **E. Bernaz**, dr. în med., conf. univ.; **O. Conțu**, dr. în med., conf. univ.; **E. Maloman**, dr. hab. med., prof. univ.,  
**N. Gladun**, dr. hab. med., prof. univ., șef catedră  
Catedra Chirurgie, Facultatea  
de Pefecționare a Medicilor,  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Termenul *anevrism al aortei abdominale* (AAA) semnifică dilatarea aortei abdominale mai mult de 2 ori, comparativ cu diametrul său normal care, în medie, constituie 18-20 mm. Prima rezecție cu succes a AAA și protezare a aortei cu homogrefă prelevată de la cadavru a fost efectuată în anul 1951 de către Dubost. Chirurgia clasică a AAA începe în 1957, când DeBakey folosește în calitate de greafă aortală o proteză sintetică. Circa 80% din toate anevrismele aortei sunt localizate la nivelul aortei abdominale. La 40-50% din pacienții diagnosticați, dar neoperați, pe parcursul primului an după diagnosticare anevrismul se complică prin ruptură. În 5% din cazuri anevrismul implică și segmentul suprarenal. Anevrismele izolate ale aortei abdominale suprarenale sunt o raritate. AAA se atestă la 2-5% din populația cu vârsta mai mare de 60 de ani. Incidența afecțiunii crește semnificativ la bărbații după 55 de ani și la femeile după 70 de ani. Coraportul bărbați/femei este de 8-10/1. Clinic AAA se prezintă ca necomplicat sau complicat. AAA necomplicat poate fi asimptomatic (se depistatează ocazional în decursul explorărilor in-

strumentale sau intervențiilor chirurgicale ce vizează alte patologii) și simptomatic. Cea mai gravă complicație a anevrismelor este ruptura. Circa 30-50% din pacienții cu AAA rupt decedează neajungând la spital, 30-40% din cei internați nu ajung a fi operați, iar mortalitatea intra- și postoperatorie constituie 40-50%. La nivel global, mortalitatea postoperatorie în anevrismele necomPLICATE este de 0-5%, iar în cele rupte – de 40-70%.

**Material și metode.** Studiul cuprinde 224 de pacienți cu AAA, operați în secția de chirurgie vasculară a SCR, Clinica Chirurgie a FPM, USMF „Nicolae Testemițanu”, în perioada 1988-2010. Vârsta lor a fost cuprinsă între 15 și 89 de ani. Coraportul bărbați/femei a fost 3,86/1. În 81,25% cazuri (182) anevrismele erau necomPLICATE, iar în 18,75% (42) cazuri – complicate prin ruptură. Etiologia a fost: ateroscleroza – 94,65% (212), aortoarterita nespecifică – 3,57% (8), sindromul Marfan – 1,78% (4). În 98,66% (221) cazuri anevrismele au avut localizare infrarenală, iar în 1,34% (3) cazuri acesta implica și arterele renale. Repartizarea anevrismelor în funcție de localizare (criteriul anatomotopografic) a fost:

- anevrisme suprarenale – 2 (0,88%) cazuri;
- anevrisme infrarenale, fără implicarea bifurcației aortale – 63 (28,26%) cazuri;
- anevrisme infrarenale, cu implicarea bifurcației aortale – 158 (70,53%) cazuri;
- anevrisme ce afectează în totalitate aorta abdominală – 1 (0,44%) cazuri.

Toți pacienții au fost investigați clinic și paraclinic. Metodele instrumentale de diagnostic folosite: USG abdominală; Doppler, Duplex scanarea aortei abdominale TC; TC cu reconstrucție tridimensională și RMN; arteriografia (după indicații). Arteriografia a fost efectuată la pacienții cu: afecțiuni ocluziv-stenotice ale membrelor inferioare; prezența concomitentă a anevrismelor segmentului femuropopliteu; intervenții vasculare în anamneză; hipertensiune arterială necontrolabilă, asociată cu cifre sporite ale creatininei serice. Toți pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical prin metoda tradițională (deschisă): intervenții chirurgicale planificate în cazul AAA necomPLICATE – 81,25% cazuri (182) și intervenții de urgență imediată în cazul AAA cu ruptură incompletă sau rupte – 18,75% (42) cazuri. În 3 cazuri, atunci când erau implicate și arterele renale, abordul aortei abdominale a fost realizat prin toraco-frenolombotomie din stânga (după Pokrovsky). Această cale de acces a fost cea optimală. Metoda de tratament endovascular al AAA nu a fost aplicată.

**Rezultate.** În toate cele 224 de cazuri au fost evaluați factorii de risc și comorbiditățile, iar conduita medico-chirurgicală preoperatorie a fost axată pe atenuarea impactului acestora. S-au efectuat următoarele tipuri de intervenții chirurgicale: rezecția anevrismului cu protezare aorto-aortală; rezecția anevrismului cu protezare aorto-bifemurală; rezecția anevrismului cu protezare aorto-biliacă; rezecția anevrismului cu protezare aorto-iliacă și aorto-femurală; rezecția anevrismului și protezarea aortei abdominale cu reimplantarea ramurilor viscerale și renale. Mortalitatea postoperatorie a constituit 57% (24) în intervențiile de urgență imediate (anevrismele rupte) și 8% (18) în intervențiile electivă (anevrismele necomPLICATE).

**Discuții.** Tratamentul chirurgical al AAA se realizează prin metoda deschisă și cea endovasculară. Pacienții cu AAA rupte se operează în regim de urgență imediată, după indicații absolute. Cei cu AAA simptomatice, dar necomPLICATE, se supun intervențiilor de urgență în cadrul secțiilor specializate de angi-chirurgie. Pacienții cu AAA asimptomatice, depistate ocazional, sunt supuși operațiilor reparatorii electivă, după indicații. Indicațiile individuale respective au fost formulate de Consiliul Asociației Americane pentru Chirurgia Vasculară în anul 2003: intervenția chirurgicală este indicată pacienților asimptomatici cu diametrul AAA > 5,5 cm, care au risc operator acceptabil și expectativă de viață de 1 an sau mai mult; aceeași operație poate fi recomandată și bolnavilor cu risc moderat, care locuiesc în zone îndepărtate de un spital cu serviciu angi-chirurgical. Sunt indicați pentru operația reparatorie electivă pacienții cu AAA mici (diametrul 4,5-5,0 cm), dar care demonstrează o expansiune accelerată a anevrismului (de 0,5-1,0 cm) în 6-12 luni la imaginile seriale, inclusiv tinerii și femeile; operația electivă este indicată când are loc embolizarea periferică originară din anevrism, indiferent de volumul acestuia.

Recomandările pentru operația electivă în toate cazurile țin cont de preferințele pacientului informat și de performanța serviciului de chirurgie vasculară (mortalitatea operatorie sub 5%). Majoritatea anevrismelor rupte se tratează prin metoda deschisă, deoarece aceasta prezintă avantajul controlului rapid, eficient și sigur al aortei abdominale proximale și, prin urmare, controlul hemoragiei. În pofida progreselor obținute în diagnosticul preoperatoriu, conduitei, tacticii și tehnologiilor de tratament, mortalitatea perioperatorie în urma tratamentului chirurgical al AAA rupt nu a scăzut evident, contrar așteptărilor, constituind, în funcție de studiu, 40-70%. În cazul operațiilor electivă sau urgente (AAA asimptomatice sau simptomatice, dar necomPLICATE) acest indicator variază în centrele specializate de chirurgie vasculară între 0% și 5%. Mortalitatea postoperatorie înaltă în intervențiile de urgență imediată (anevrismele rupte) este influențată și de conduita, managementul preoperatoriu



incorect al pacienților cu AAA rupt, șocul hipovolemic grav, dezvoltat ca urmare a rupturii anevrismului și patologiilor asociate preexistente.

Același indicator în intervențiile electivă (anevrismele asimptomatice) și cele urgente (anevrismele simptomatice), în pofida avansării tehnologiilor de evaluare preoperatorie și monitorizare a pacienților, rămâne influențat de patologiile cardiace, pulmonară, renală și hepatică coexistente, volumul hemoragiei și perturbările hemodinamice intraoperatorii, precum și de adresarea tardivă a pacienților cu anevrisme simptomatice de dimensiuni mari. Toate acestea impun depistarea timpurie și abordarea unei tactici chirurgicale active în cazul pacienților cu AAA. Astfel, bolnavii cu vârsta mai mare de 50 de ani, care au factori de risc pentru dezvoltarea unui AAA (sexul masculin, fumatul, hipertensiunea arterială, anamneza familială pozitivă) vor fi investigați prin USG abdominală. AAA cu diametrul >5 cm la bărbați și >4,5 cm la femei sunt obligatoriu evaluate de chirurgul vascular pentru stabilirea conduitei de tratament. AAA cu diametrul de 4-5 cm vor fi urmărite ultrasonografic la fiecare 6 luni. Pacienții cu AAA simptomatic vor fi internați și tratați în regim de urgență în cadrul serviciilor specializate de chirurgie vasculară.

Este necesară o evaluare clinică exhaustivă preoperatorie a pacienților cu AAA necomPLICATE. Bolnavii selectați pentru operația electivă sunt supuși examinărilor cardiace, pulmonare, hepatice și renale, pentru aprecierea corectă a riscului operator. Diminuarea riscului pulmonar, hepatic și renal se realizează prin optimizarea tratamentului medical. Rezultatele screeningului cardiac sunt esențiale. Pacienții cu patologie coronariană necorectată, supuși rezecției unui anevrism, au risc crescut de infarct miocardic (5-10%), edem pulmonar din cauza ischemiei (5-10%) și deces cardiac în 30 de zile (5-10%), comparativ cu riscul cardiac de 1-3% la bolnavii fără patologie coronariană.

Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical poate fi obținută și prin instruirea chirurgilor generaliști și anesteziologilor care asigură asistența chirurgicală de urgență în ceea ce vizează diagnosticul și managementul preoperatorii corecte, participarea rațională în tratamentul AAA complicat. Atunci când această concluzie este obținută, iar pacientul cu anevrism rupt al aortei abdominale nu este transportabil, intervenția chirurgicală urgentă poate fi realizată cu succes și în cadrul secțiilor chirurgicale de profil general. În aceste cazuri diagnosticul este stabilit prin consult cu chirurgul vascular, care coordonează managementul preoperator al pacientului. Intervenția este realizată cu succes doar prin concluzarea optimă dintre echipa chirurgicală, alcătuită din doi chirurși

vasculari, unul sau doi chirurși generaliști, și echipa anesteziologică. În perioada postoperatorie, pacientul este transportat în secția de chirurgie vasculară pentru supraveghere și continuarea tratamentului. Metoda reparatorie endovasculară (EVAR) este folosită cu o frecvență în creștere la nivel mondial, dar necesită prezența utilajului performant, a unui stoc suficient de proteze endovasculare și consumabile și a specialiștilor experimentați. Rata conversiei variază de la 0% până la 29%. Mortalitatea după intervenția endovasculară reparatorie a anevrismului aortal rupt constituie 10-13%, fiind determinată de ischemia colonului, complicațiile cardiace, insuficiența poliorganică și continuarea sau recidiva hemoragiei.

**Concluzii.** Ruptura spontană a AAA (asimptomatic) este o complicație catastrofală, cu mortalitate expectativă de aproximativ 90% și postoperatorie de 41%. Screeningul pacienților cu factori de risc rămâne a fi singura posibilitate de prevenire a decesului prin această patologie la pacienții asimptomatici. Este obligatorie evidența de dispensar a bolnavilor cu AAA necomPLICATE, cu diametrul < 4,0 cm, și selectarea pentru operația reparatorie electivă a pacienților cu factori de risc pentru ruptura anevrismului. Cei cu AAA simptomatic, dar fără semne de ruptură, trebuie internați și supuși operației reparatorii de urgență în secția specializată de chirurgie vasculară. Bolnavii cu AAA rupt trebuie supuși operației de urgență imediată, după indicații absolute, cu solicitarea echipei de chirurși vasculari, în staționarul chirurgical unde sunt internați. Atunci când anevrismul implică și arterele renale, calea optimă de abord al aortei abdominale și, eventual, al anevrismului, este toraco-frenolumbotomia din stânga (Pokrovsky). Chirurgii generaliști, care asigură asistența chirurgicală de urgență în secțiile de chirurgie generală, trebuie instruiți pentru un diagnostic și o conduită preoperatorii corecte și participare rațională la tratamentul AAA complicat. Pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical electiv și de urgență a AAA, este necesară implementarea intervențiilor reparatorii endovasculare (EVAR).

#### Bibliografie selectivă

1. Rutherford Robert B. *Vascular Surgery*, 6 th ed., 2005, Elsevier, p 1409-1596.
2. Haimovici's *vascular surgery*. 5th ed, 2004, by Blackwell Publishing, p 703-736.
3. Liapis C.D. *Vascular Surgery*, 2007, European Manual of Medicine, Springer, p. 317-341.
4. Покровский А.В. *Клиническая ангиология*, Москва, Изд. "Медицина", 2004, том 2, с. 23-53.
5. Schaub Timothy A., *ASC Surgery, Principles and Practice*, 2005, 6: Vascular System, 3: Pulsatile abdominal Mass.



6. David J.K., Bornstein S.S., Myers L.G., *Abdominal aortic aneurysm*. Proc (Bayl. Univ. Med. Cent), 2000, Jan., 13(1), p. 89-93.

7. Earnshaw J.J., Shaw E., Whyman M.R. et al. *Screening for abdominal aortic aneurysms in men*. In: BMJ, 2004, May, 8, 328 (7448), p. 1122-1124.

8. Heller J., Weinberg A., Arons R. et al. *Two decades of abdominal aortic aneurysm repair: Have we made any progress?* In: J. Vasc. Surg., 2000, 32, p. 1091.

9. Bown M.J., Sutton A.J., Bell P.R., Sayers R.D. *A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair*. In: Br. J. Surg., 2002, 89, p. 714.

### Rezumat

În secția de chirurgie vasculară a IMSP SCR, pe parcursul anilor 1988-2010, au fost operați 224 de pacienți cu aneurisme ale aortei abdominale, cu vârsta cuprinsă între 15 și 89 de ani. 79,5% (178) au fost bărbați și 20,5% (46) femei. Etiologia a fost: ateroscleroza – 94,65% (212), aortoarterita nespecifică – 3,57% (8), sindromul Marfan – 1,78% (4). La 18,75% (42) pacienți aneurismele au fost complicate prin ruptură, fiind operați în regim de urgență. În 3 cazuri (1,34%) aneurismul implica și arterele renale. Metoda de tratament a fost intervenția chirurgicală tradițională (abord laparotomic). În 3 cazuri calea de acces a fost toraco-frenolumbotomia din stânga. Mortalitatea în aneurismele rupte a fost de 57% (24), iar în cele necomplicate – 8% (18).

### Summary

In the vascular surgery department of the Clinical Republican Hospital, between 1988-2010 years was treated surgically 224 patients with abdominal aorta aneurysm aged from 15 till 89 years. Men made 79,5% (178), women – 20,5% (46). The etiology was : atherosclerosis – 94,65% (212), nonspecific aortoarteritis – 3,75% (8), Marfan`s syndrome – 1,78% (4). In 18,75% (42) cases aneurysms were ruptured and imposed an urgent surgical intervention. In 3 cases (1,34%) the kidney arteries have been involved also. All patients were operated in the open way, in 3 cases using for access the left thoracophrenolumbotomy as the optimal. Death rate in the ruptured aneurysms was 57% (24) and in not complicated – 8% (18)

### Резюме

В отделении сосудистой хирургии РКБ, между 1988-2010 годами было прооперировано 224 больных с аневризмой брюшной аорты в возрасте от 15 до 89 лет. Мужчины составили 79,5% (178), женщины – 20,5% (46). Этиология: атеросклероз – 94,65% (212), неспецифический аортоартерит – 3,75% (8), синдром Марфана – 1,78% (4). В 18,75% (42) случаев аневризмы были порваны и потребовали срочной операции. В 3 случаях (1,34%) были вовлечены и почечные артерии. Все больные были прооперированы открытым способом,

в 3 случаях используя для доступа торакофренолumbотомию слева. Смертность при порванных аневризмах составила 57% (24), а при неосложненных – 8% (18).

## TIMECTOMIA VIDEOTORACOSCOPICĂ ÎN STADIILE TIMPURIILE ALE MIASTENIEI GRAVIS NONTUMORALE

Igor Maxim, medic-chirurg  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Până nu demult, tratamentul chirurgical al miasteniei gravis (MG) a fost marcat de opinia rezervată a comunității medicale. Această părere provenea din două cauze principale: agresivitatea importantă a procedurii, raportată la caracterul în general benign al patologiei, și apariția lentă (pe parcursul câtorva ani) a efectului terapeutic, fapt foarte necaracteristic pentru intervențiile chirurgicale care, de regulă, aduc beneficii rapide. Din aceste considerente câteva decenii pacienții și medicii lor curanți, cel mai frecvent neurologi, nu acceptau timectomia în varianta ei convențională ca tratament de elecție al MG, în pofida faptului că eficacitatea ei este net superioară tratamentului medicamentos.

Chirurgia videotoracoscopică (VATS) a revoluționat tratamentul MG. Tehnica chirurgicală miniinvasivă, utilizată în MG, este caracterizată prin morbiditate și mortalitate joasă, rezultate cosmetice bune, grad mic de traumatism de acces operator și eficiență echivalentă tehnicilor deschise. Datorită acestor calități, VATS-timectomia devine tot mai populară printre medici-specialiști în domeniu și este acceptată mai rapid de pacienții tineri (majoritatea fiind femei). În acest context, în prezent se reconsideră indicațiile pentru tratamentul chirurgical al MG: se aplică mai frecvent în formele ușoare și de gravitate medie, în stadiile timpurii ale bolii, în MG fără timom, în cazuri cu boli asociate severe, la pacienți pediatrici cu miastenie juvenilă [1, 2, 3].

La momentul actual, timectomia este singura opțiune terapeutică care oferă ameliorare stabilă sau vindecare completă pentru majoritatea pacienților supuși tratamentului [4]. În pofida lipsei studiilor controlate, timectomia la pacienții cu MG cu și fără timom se practică pe larg. Îmbunătățirea clinică postoperatorie apare treptat, pe parcursul mai multor ani. În același timp, efectul timectomiei este greu de deosebit de efectul medicației imunosupresive, care în majoritatea cazurilor se utilizează paralel cu tratamentul chirurgical. Totuși, într-un studiu controlat se

demonstrează că pacienții supuși timentomiei ating rata de remisie completă de 34% și îmbunătățire clinică de 32% față de 8% și respectiv 16 % pacienți tratați conservator [4].

O metaanaliză efectuată în anul 2000 de specialiștii Academiei Americane de Neurologie, care aprecia eficiența timentomiei în MG, a demonstrat că pacienții cu MG nontimomatoasă, care au fost supuși timentomiei, au șanse mai mari de a obține remisie stabilă fără medicație, de a deveni asimptomatici sau a beneficia de o îmbunătățire clinică comparativ cu bolnavii tratați conservativ [5].

Timentomia induce remisia MG nu la toți pacienții operați. Eficacitatea timentomiei este cu atât mai mare, cu cât mai timpuriu este aplicată în evoluția MG [6, 7]. Studiile clinice efectuate cu utilizarea variantelor transsternale de timentomie demonstrează rata mai mare de îmbunătățire clinică la pacienții cu durată scurtă a patologiei (mai puțin de 12-24 luni) [8]. Nu este clar dacă această tendință este caracteristică și pentru VATS-timentomia standard. Pentru aprecierea efectului VATS-timentomiei în primele luni de la debutul bolii, în studiul prezent am insistat la efectuarea cât mai timpurie a operației după stabilirea diagnosticului de MG. Din 85 de pacienți cu MG nontimomatoasă operați în clinica noastră, care pot fi supuși analizei statistice, 14 (16,47%) au fost operați în primele 6 luni după debutul bolii. Rezultatele tratamentului în acest lot de pacienți sunt comparate cu cele obținute la ceilalți bolnavi cu MG (operați tardiv) și cu datele studiilor chirurgicale publicate de alți cercetători. Pentru realizarea acestor analize, studiul este efectuat folosind clasificarea clinică și termenii propuși de experții Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), care sunt universal acceptate prin convenție.

**Material și metode.** În perioada octombrie 2003 – martie 2011 au fost realizate în clinică un număr de 121 de timentomii toracoscopice la pacienții cu MG.

Din acești 121 de pacienți, retrospectiv în studiul clinic au fost incluse numai cazurile de MG nontimomatoasă, care au constituit 103 cazuri (85,1%). Pentru fiecare intervenție a fost obținut un consimțământ informat scris. Din 103 de pacienți timentomizați cu MG nontumorală, pentru acest studiu am exclus pacienții la care supravegherea postoperatorie a fost incompletă sau imposibilă (3 cazuri) și pe acei operați recent, la care urmărirea postoperatorie este sub 12 luni (15 cazuri).

În final am analizat datele obținute în urma tratamentului a 85 pacienți cu MG nontimomatoasă. Pentru optimizarea rezultatelor tratamentului chirurgical, bolnavii au fost îndreptați la intervenție chirurgicală cât mai timpurie după debutul bolii. În clinica neu-

rologică a fost stabilit diagnosticul de MG, s-a efectuat evaluarea clinică și a fost inițiată terapia medicamentoasă, pentru ameliorarea stării pacientului în perioada preoperatorie. Bolnavii au fost evaluați după clasificarea MGFA, în funcție de puseul de intensitate maximă, scopul terapiei medicamentoase preoperatorii fiind atingerea scorului cantitativ al MG (SCMG) de maxim 10 puncte.

Rezultatele tratamentului obținute în acest lot au fost exprimate în termenii propuși de MGFA: scorul cantitativ al MG și statutul postintervenție. SCMG, care variază în limitele 0-39 puncte, a fost înregistrat la prima adresare preoperatorie și apoi reevaluat peste fiecare 6 luni în comun cu un neurolog experimentat în examinarea pacienților cu patologii neuromusculare. Rezultatul principal al tratamentului a fost considerată remisia completă stabilă (RCS). Scăderea SCMG cu 3 puncte și mai mult a fost considerată relevantă. Înregistrarea scăderii SCMG cu  $\geq 3$  puncte la cel puțin două examinări postoperatorii ne permite să clasăm statutul postintervenție a pacientului ca ameliorare. Conform clasificării clinice MGFA, din totalul de 85 de pacienți 16 (18,82%) se aflau în stadiul I, 14 (16,47%) – în stadiul IIa, 25 (29,41%) bolnavi se aflau în stadiul IIb, 13 (15,29%) – în stadiul IIIa, 12 (14,12%) pacienți – în stadiul IIIb, 4 (4,70%) pacienți se aflau în stadiul IVa, 1 (1,18%) pacient se afla în stadiu IVb. Dintre pacienții operați în primele 6 luni de la debutul bolii, la 9 li s-a atribuit clasa clinică I MGFA, la 3 – clasa clinică IIa și la 2 bolnavi – clasa clinică IIb.

Majoritatea intervențiilor din studiul prezent au fost efectuate prin abord toracoscopic stâng. Abordul toracoscopic drept a fost aplicat numai la 9 (7,4%) pacienți la începutul studiului, în perioada de familiarizare cu tehnica intervenției.

Durata medie a intervenției în grupul de studiu a constituit 92 min. (70-135 min.).

Pentru analiza datelor a fost utilizat programul „SPSS PASW Statistics” vers. 18. Pentru diferite intervale de observație a fost calculată RCS, aplicând metoda Kaplan-Meier. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier, construite din datele studiului, au fost comparate folosind testele „Log Rank” („Mantel-Cox”), „Breslow” și „Tarone-Ware”.

**Rezultate.** Din 14 pacienți operați în primele 6 luni de la debutul bolii, 5 (35,7%) au realizat RCS până la sfârșitul studiului. Pentru a face comparație cu rezultatele postoperatorii la restul bolnavilor din studiu, incluzând cazurile cenzurate (pacienții timentomizați care eventual vor atinge RCS după sfârșitul studiului), a fost construit graficul Kaplan-Meier cu două curbe de supraviețuire (figura 1).

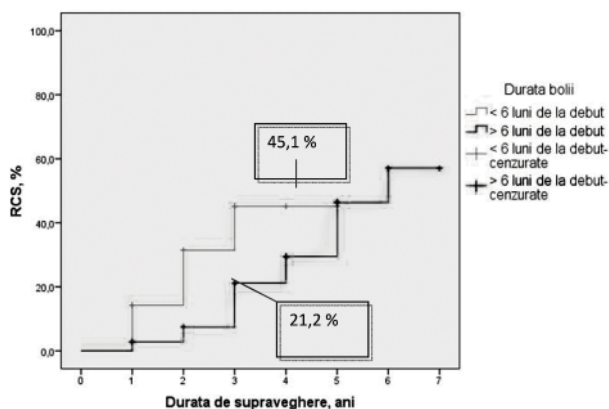


Figura 1. Graficul Kaplan-Meier: unitate minus supraviețuire (obținerea RCS) pentru grupul de pacienți cu MG  $\leq 6$  luni de la debutul bolii și grupul de pacienți  $> 6$  luni de la debutul bolii.

Durata maximă de supraveghere postoperatorie la grupul de pacienți operați timpurii a fost de 5 ani. La acest interval curbele de supraviețuire a grupurilor se intersectează la valoarea RCS de 45,1%. În primii ani postoperatorii, conform diagramei obținute, timentomia timpurie oferă rezultate superioare timentomiei efectuate mai târziu de 6 luni după debutul bolii. Astfel, la 3 ani postoperatorii rata estimată de RCS este de 45,1% versus 21,2%. Distribuțiile obținute pentru fiecare grup au fost comparate între ele prin 3 metode: „Mantel-Cox”, „Breslow” și „Tarone-Ware” (vezi tabelul).

**Comparația statistică a distribuțiilor ratei de RCS la grupul de pacienți cu MG  $\leq 6$  luni de la debutul bolii și la grupul de bolnavi  $> 6$  luni de la debutul bolii**

Test	Chi-Square	Grade de libertate	Semnificație, p
„Log Rank” („Mantel-Cox”)	2,968	1	0,085
„Breslow”	4,740	1	<b>0,029</b>
„Tarone-Ware”	3,971	1	<b>0,046</b>

Diferența semnificativă dintre cele două grupuri privind rata obținerii RCS este confirmată prin două teste din trei: „Breslow” și „Tarone-Ware”, la care p este mai mic de 0,05. Astfel, diferența dintre grupuri privind obținerea statutului RCS, având ca variabilă durata de la debutul bolii mai mult sau mai puțin de 6 luni, a fost considerată semnificativă.

Rata de obținere a remisiei farmacologice (RF) la grupul cu VATS-timentomie timpurie la sfârșitul studiului a fost de 14,3% (2 pacienți), față de 22,5% (16 bolnavi) în grupul operați mai târziu de 6 luni de

la debutul bolii. Testul Fisher nu a depistat diferență semnificativă între aceste date:  $p=0,39$ . Am realizat graficul Kaplan-Meier pentru rata cumulativă de RCS și RF, pentru a evalua efectul VATS-timentomiei timpurii pentru obținerea remisiei clinice (figura 2).

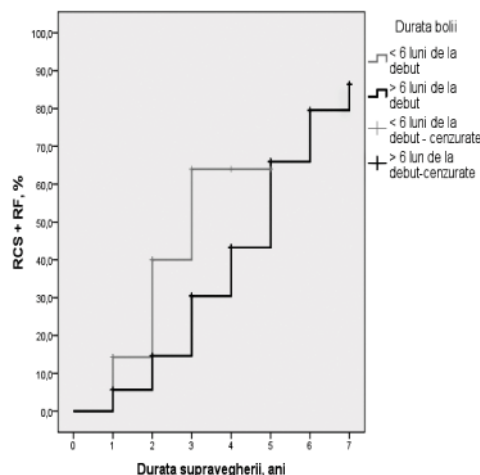


Figura 2. Obținerea remisiei clinice (RCS + RF) la pacienții timentomizați cu MG  $\leq 6$  luni de la debutul bolii sau  $> 6$  luni de la debutul bolii.

Comparația curbelor de supraviețuire prezentate în figura 2 demonstrează o diferență semnificativă privind momentul de operație pentru obținerea remisiei clinice (RCS + RF). Pragul de semnificație mai mic de 0,05 a fost obținut prin 2 teste: „Breslow” și „Tarone-Ware”. Conform estimărilor noastre, peste 3 ani după intervenția efectuată în perioada timpurie a bolii remisia clinică (RCS + RF) poate fi obținută la 64% din pacienți și numai la 30,4% din cei operați mai târziu. La bolnavii operați în primele 6 luni de la debutul MG manifestările minimale (MM) au fost prezente în 3 cazuri (21,4%) la sfârșitul studiului: MM-0 – 1 pacient și MM-1 – 2 pacienți.

În grupul bolnavilor operați timpurii scăderea SCMG cu 3 unități în raport cu valoarea inițială, la cel puțin 2 examinări postoperatorii, a fost înregistrată la 4 (28,6%) pacienți spre finele studiului. Ameliorarea clinică, adică remisia clinică și scăderea semnificativă a valorii SCMG, a fost obținută la 11 (78,6%) bolnavi. La restul 3 pacienți din grupul operat timpurii a fost stabilită starea FS (fără schimbări). Indicii morbidității postoperatorii la pacienții din acest grup nu diferă semnificativ în raport cu bolnavii operați mai târziu. Nici un pacient din acest grup nu a necesitat suport respirator prelungit sau plasmafereză preoperatorie, datorită faptului că în primele luni de la debutul bolii se operau pacienții cu clasele clinice inițiale ale MG (I-IIB).

În grupul comun de 85 pacienți mortalitatea postoperatorie timpurie și tardivă a fost nulă. Complicații



intra/postoperatorii au fost înregistrate în 10 cazuri (11,7%). Complicații severe, cum sunt leziunile nervilor diafragmali sau laringieni, chilotorace la pacienții din grupul de studiu nu au fost înregistrate.

**Discuții și concluzii.** În pofida faptului că MG se consideră o patologie rară, incidența ei în Republica Moldova, conform înregistrărilor Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (INN), este de 4-6 persoane la 100.000 populație, ceea ce este de 5 ori mai mult decât în SUA sau de 2 ori mai mult decât în Spania. Acest nivel ridicat poate fi interpretat ca o creștere epidemiologică locală, dar mai probabil este o urmare a diagnosticării mai frecvente a MG în ultimul deceniu, datorită sensibilizării populației și a specialiștilor-neurologi cu privire la patologiiile transmisiei neuromusculare.

La momentul actual nu sunt stabilite indicațiile certe pentru timectomie în MG. Dacă în MG asociată cu timom tratamentul chirurgical are indicații absolute din cauza posibilei malignizări, atunci în caz de MG nontimomatoasă timectomia este considerată numai o opțiune care poate crește probabilitatea de remisie sau de îmbunătățire la o categorie limitată de pacienți [5]. Controversele legate de timectomie la pacienții cu MG nontimomatoasă țin de momentul ideal pentru intervenție în raport cu debutul, evoluția bolii, vârsta pacientului și tehnica operatorie. Importanța timectomiei timpurii pentru optimizarea rezultatelor tratamentului este demonstrată și în studiul Takanami din Tokio, care a utilizat abordul transsternal și raportează că intervalul <24 luni de la debutul bolii corelează cu gradul de îmbunătățire clinică [8]. Tomulescu a determinat o corelație între rata de RCS și evoluția afecțiunii de la debut până la intervenția redusă ca durată sub 12 luni. Însă există opinii că această afirmație este neîntemeiată, din cauza caracterului nonliniar de apariție a remisiei spontane, care mai frecvent apare mai curând după diagnosticarea bolii, decât la un pacient cronic. În pofida faptului că observațiile prezentate nu au fost verificate într-o metaanaliză, timectomia timpurie este mai preferabilă și din punct de vedere patogenetic. În stadiile tardive ale bolii slăbiciunea musculară devine "fixată", ireversibilă, datorită atrofiilor musculare și schimbărilor morfologice profunde la nivelul joncțiunii neuromusculare.

Mortalitatea postoperatorie nulă, lipsa complicațiilor severe și durata scurtă de spitalizare ne dovedesc siguranța VATS-timectomiei și posibilitatea aplicării acestei metode la categorii de pacienți cu riscuri operatorii sporite.

VATS-timectomia efectuată în perioada timpurie a bolii (< 6 luni de la debutul MG) oferă rezultate postoperatorii mai bune privind RCS și RCS+RF, în comparație cu intervențiile tardive.

#### Bibliografie selectivă

1. Tomulescu V., Ion V., Kosa A., Sgarbura O., Popescu I. *Thoracoscopic thymectomy mid-term results*. In: Ann. Thorac. Surg., Sep. 2006, 82(3), p. 1003-1007.
2. Shrager J.B., Patel V. *Mediastinal procedures*. In: ACS Surgery: Principles and Practice, WebMD Inc, 2006.
3. Kumar A., Kumar S., Ghanta R. et al. *Thoracoscopic Thymectomy for Juvenile Myasthenia Gravis*. In: Indian Pediatrics, 2002, 39, p. 1131-1137.
4. Buckingham J.M., Howard F.M. Jr., Bernatz P.E., et al. *The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study*. In: Ann. Surg., 1976, 184, p. 453-458.
5. Gronseth G.S., Barohn R.J. *Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. In: Neurology, 2000, 55, p. 7-15.
6. Papatostas A.E., Genkins G., Kornfeld P., et al. *Effects of thymectomy in myasthenia gravis*. In: Ann. Surg., 1987, 206, p. 79-88.
7. Huang C.S., Hsu H.S., Huang B.S., et al. *Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis*. In: Acta Neurol. Scand., 2005, Aug, 112(2), p. 108-114.
8. Takanami I., Abiko T., Koizumi S. *Therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis*. In: Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg, 2009, 15(6), p. 373-377.

#### Rezumat

Din 85 de pacienți cu miastenia gravis nontumorală, 14 au fost operați în primele 6 luni de la debutul bolii. La 3 ani postoperatorii, rata estimată de remisie completă stabilă a fost de 45,1% la pacienții operați timpuriu versus 21,2% la ceilalți ( $p < 0,05$ ). Posibilitatea obținerii remisiei clinice este, de asemenea, mai mare la bolnavii operați timpuriu – 64% versus 30,4% la trei ani postoperatoriu ( $p < 0,05$ ).

#### Summary

From 85 patients with non-tumoral myasthenia gravis 14 patients underwent operation during the first 6 months after the onset of the disease. At 3 years postoperative period estimated rate of complete stable remission was 45.1% in patients with early intervention versus 21.2% in other patients ( $p < 0.05$ ). The probability to obtain clinical remission is higher as well in patients with early intervention: 64% versus 30.4% at 3 follow-up period ( $p < 0.05$ ).

#### Резюме

Из 85 пациентов, оперированных по поводу неопухолевой миастении, 14 пациентов были подвержены операции в первые 6 месяцев после начала болезни. Через 3 года после операции ожидаемая вероятность полной стойкой ремиссии была 45,1% у больных с ранней тимэктомией по сравнению с 21,2% у остальных пациентов ( $p < 0,05$ ). Вероятность установления клинической ремиссии также выше у больных с ранней тимэктомией – 64% против 30,4% на третьем году наблюдения ( $p < 0,05$ ).



## DIALIZA ȘI TRANSPLANT RENAL

## EVALUAREA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE ÎN ULTIMII 31 DE ANI

Tabelul 1

## Repartizarea pacienților după vârstă

< 20 ani	21-30 ani	31-40 ani	41-50 ani	51-60 ani	> 60 ani
52 (8,88%)	123 (21,02%)	133 (22,73%)	144 (24,62%)	78 (13,33%)	55 (9,40%)

*Dorian Visterniceanu<sup>1</sup>, Adrian Tănase<sup>1</sup>,  
Petru Cepoida<sup>2</sup>, Natalia Cornea<sup>2</sup>  
Sergiu Gaibu<sup>1</sup>, Larisa Evdochimov<sup>1</sup>*

1- medic urolog, Centrul de Dializă și Transplant Renal, IMSP SCR

2- medic nefrolog, Centrul de Dializă și Transplant Renal, IMSP SCR

Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF "Nicolae Testemițanu"

**Introducere.** Insuficiența renală acută (IRA) este o alterare rapidă a funcției renale, care condiționează retenție azotată, dereglări hidroelectrolitice și acidobazice. Insuficiența renală acută reprezintă o pierdere bruscă a funcției renale, ce necesită un tratament medical specializat [1]. Conform studiilor efectuate anterior, asocierea unei patologii extrarenale crește evident incidența IRA [2]. IRA, inclusiv formele ușoare și medii, AKI st. I și II în definiția AKIN (2005) contribuie la deces a peste 4 milioane de pacienți în toată lumea.

**Obiectiv** evaluarea structurii pacienților cu IRA după vârstă, sex, etiologie, a tratamentului efectuat și a letalității.

**Material și metode.** Studiul efectuat se bazează pe evaluarea a 585 de fișe de observație ale pacienților cu IRA, tratați în Centrul de Dializă și Transplant Renal în perioada 1979-2011. Lotul studiat cuprinde 363 bărbați (62,05%) și 222 femei (37,95%).

**Rezultate.** Anual în Centrul de Dializă și Transplant Renal al Spitalului Clinic Republican se tratează 15-25 de pacienți cu IRA severă. Analiza datelor epidemiologice din țările dezvoltate demonstrează o considerabilă subdiagnosticare a acestei patologii la bolnavii din Republica Moldova [3].

Vârsta medie a pacienților a constituit 34,1±21,6 ani, ceea ce confirmă agresivitatea patologiei față de persoanele cu reactivitate mărită (tabelul 1). 90,76% din bolnavii spitalizați au vârstă între 21 și 60 de ani. 163 pacienți (27,86%) au fost spitalizați prin intermediul serviciului AVIASAN, din cauza stării generale grave, necesitând un tratament specializat de urgență.

**Evaluarea metodelor de tratament aplicate.** La 585 pacienți au fost aplicate 2870 ședințe de detoxicare extracorporală, din care 2370 hemodialize, 43 hemodiafiltrări (34 pacienți), 60 ultrafiltrări (49 bolnavi), 155 hemocarboperezii (90 pacienți) și 242 ședințe de dializă peritoneală (33 persoane). Alte metode au fost: plasmafereza (38 pacienți), iradiere cu raze ultraviolete (39), drenarea ductului limfatic toracic (2 bolnavi), baroterapie (9), intervenții chirurgicale diverse (194 pacienți).

Tabelul 2

## Indicii principali

Anul	Nr. pacienți	Letalitatea	
		Nr.	%
1979	28	8	28,6
1980	31	3	16,1
1981	27	7	25,9
1982	34	6	17,6
1983	22	8	34,6
1984	28	11	39,3
1985	26	7	26,9
1986	16	5	31,2
1987	20	5	25,0
1988	9	4	44,4
1989	25	9	36,0
1990	17	9	52,0
1991	18	3	16,6
1992	14	3	21,4
1993	15	2	13,3
1994	9	1	11,1
1995	13	1	7,7
1996	10	0	0
1997	10	0	0
1998	12	3	25,0
1999	12	1	8,3
2000	10	2	22,5
2001	23	11	47,8
2002	18	9	50,0
2003	13	6	46,1
2004	12	2	16,6
2005	13	7	53,8
2006	11	7	63,6
2007	13	2	12,5
2008	21	9	42,8

2009	19	10	52,6
2010	25	8	32,0
2011(7 luni)	11	5	45,4
<b>Total</b>	<b>585</b>	<b>174</b>	<b>29,74</b>

Tabelul 3

**Factorii declanşatori ai IRA**

<i>Etiologia IRA</i>	<i>Nr.</i>	<i>%</i>
Şoc de etiologie diversă	103	17,61
Intoxicații exogene	94	16,07
Diselectrolitemii	58	9,91
Nefrite interstițiale medicamentoase	53	9,06
Patologie obstetrico-ginecologică	51	8,72
Sepsis, peritonite	49	8,38
Pielonefrite acute/ bloc renal	45	7,69
Crush-sindrom (pozițional)	35	5,98
Leptospiroză	22	3,76
Glomerulonefrita acută	16	2,74
Sindrom hepatorenal	14	2,39
Pancreonecroza	10	1,71
Maladii oncologice obstructive	8	1,37
Diverse	27	4,62
Total	585	100

Tabelul 4

**Structura decedațiilor în conformitate cu etiologia IRA**

<i>Cauza decesului</i>	<i>Nr.</i>	<i>%</i>
În urma șocului polietiolgic	42	24,14
Sepsis, peritonita	28	16,09
În urma intoxicațiilor exogene	26	14,94
Glomerulonefrită subacută	16	19,20
Hepatite, sindrom hepatorenal	14	8,05
Obstrucție infravezicală cu uremie	12	6,90
Insuficiența poliorganică	12	6,90
Stop cardiac	9	5,17
Diverse	15	8,62
Total	174	100%

**Concluzii:**

1. IRA este o patologie extrem de grea, afectează preponderent persoanele apte de muncă (între 21 și 60 de ani) – 90,76% din toate cazurile; este mai des întâlnită la bărbați.

2. Cele mai frecvente cazuri ce provoacă IRA sunt: șocul polietiolgic, intoxicațiile exogene de eti-

ologie diversă, nefritele interstițiale medicamentoase, urolitiază (până la 56%).

3. Asocierea IRA cu alte sindroame duce la o letalitate net superioară, comparativ cu IRA cu sindrom uremic izolat.

4. Incidența și structura etiopatogenetică a decedațiilor în urma IRA coincide cu etiologia patologiei înregistrate (intoxicații exogene, șoc, sepsis – până la 55,17%).

5. IRA trebuie tratată numai în instituții curative specializate, ce dispun de secții de reanimare și metode extracorporale de epurare a organismului.

**Bibliografie selectivă**

1. Cantarovich Felix et al. *Progress in Acute Renal Failure*. 1998, p. 11, 97, 129, 181.
2. Ursea Nicolae. *Tratat de nefrologie*. 1994, 649 p.
3. Schreiner G.E. *Acute renal failure: the dawn of dialysis and the roaring '50s*. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 9, supl. 4, 1994, p. 1-8.
4. Kolff W. J. *The management of acute renal failure with dialysis*. In: *JAMA*, vol. 102, 1958.
5. Maximilian V. *Tratamentul actual al tulburărilor hidroelectrolitice și al dizechilibrului acidobazic*. În: *Progrese recente în terapeuica medicală*, Ed. Medicală, București, 1965, p. 334-368.
6. Wardle E.N. *Acute renal failure and multiorgan failure*. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 9, supl. 4, 1994, p. 104-108.
7. Ronco C., et al. *Management of severe acute renal failure in critically ill patients: an international survey in 345 centres*. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 16, no. 2, February, 2001, p. 230-238.
8. Schrier R.W. *New Aspects in pathogenesis of acute renal failure*. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 9, Supl. 4, 1994, p. 9-14.
9. Gurwitz J. H., et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated azotemia in the very old*. In: *JAMA*, 1990, 264, p. 471-473.
10. Hou S. H. et al. *Hospital acquired acute renal insufficiency. A prospective study*. In: *Am. J. Med.*, 1983, 74, p. 242-245.
11. Kaufman J., et al. *Community acquired acute renal failure*. In: *Am. J. Kidney Dis.*, 1991, 17, 191-194.
12. Levmsky N G., Alexander E. A. et al. *Acute renal failure*. In: Brenner B., Rector F. (eds). *The Kidney*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1991, p. 1181-1236.
13. Shusterman N., et al. *Risk factors and outcome of hospital acquired acute renal failure*. In: *Am. J. Med.*, 1987, 83, 65-68.

14. Weinberger H. D., Andersen R. J. *Prevention of acute renal failure*. In: J. Crit. Care, 1991, 6 (2), p. 95–99.

### Rezumat

În prezenta lucrare au fost analizate 585 de cazuri de insuficiență renală acută (IRA) tratate în Centrul Republican de Dializă și Transplant Renal pe parcursul a 31 de ani (1979-2011). A fost evidențiată incidența insuficienței renale acute în cazurile șocului polietiologic (17,61%), intoxicațiilor exogene (16,06%) și a dereglărilor hidroelectrolitice (9,91%). Au decedat în total 174 (29,74%) de pacienți din cauza complicațiilor extrarenale survenite, la 13 (2,22%) bolnavi s-a observat progresarea IRA în IRC și ceilalți 398 (68,03%) au fost tratați cu succes.

### Summary

We have carried out the study of severe acute renal failure demographics, etiology, pathogenesis, treatment results and deaths at the Center of Dialysis and Renal Transplant of Clinical Republican Hospital, Chisinau, Moldova. There was analyzed the data of 585 patients with severe acute kidney failure admitted to the Clinical Republican Hospital during the period of 31,5 years (from 1979 to 2011). The total mortality rate in studied population was 174 (29,74%) patients, being highest in patients with acute renal failure as complication of extrarenal pathology. Main etiological factors included shock of different etiologies (28,17%), exogenic intoxications (16,06%) and electrolytic disturbances (9,91%). 13 (2,22%) patients progressed to end stage renal disease, the remaining 398 (68,03%) patients were successfully discharged.

### Резюме

В данной работе были проанализированы случаи 585 пациентов с полиэтиологичной острой почечной недостаточностью (ОПН), находившихся на лечении в Республиканском Центре Диализа и Трансплантации Почек на протяжении 31,5 лет (с 1979 по 2011г.).

Было установлено, что ОПН чаще всего наступила в случаях полиэтиологичных шоковых состояний (17,61%), экзогенных интоксикаций (16,07%) и при нарушении водно-электролитного обмена (9,91%).

Была также выявлена динамика смертности в результате различных осложнений в сочетании с ОПН у 174 больных (29,74%), у 13 пациентов (2,22%) было выявлено прогрессирование ОПН в ХПН, а остальные 398 пациентов (68,03%) были выписаны.

## EVOLUȚIA TRATAMENTULUI INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE TERMINALE ÎN CENTRUL DE DIALIZĂ AL IMSP SCR

*Sergiu Gaibu<sup>1</sup>, Adrian Tănase<sup>1</sup>,  
Natalia Cornea<sup>2</sup>, Dorian Visterniceanu<sup>1</sup>,  
Petru Cepoida<sup>2</sup>, Larisa Evdochimova<sup>1</sup>,  
Lilia Postolachi<sup>1</sup>, Igor Codreanu<sup>1</sup>,  
Liliana Calestru<sup>2</sup>*

1- medic urolog, Centrul de Dializă și Transplant Renal, IMSP SCR;

2- medic nefrolog, Centrul de Dializă și Transplant Renal, IMSP SCR

Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF “Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Insuficiența renală cronică (IRC) reprezintă o problemă complexă a societății în aspecte medical și socioeconomic. În anul 2008, în lume au fost înregistrați peste 2 mln. de pacienți cu boală cronică renală stadiu terminal, depășită prin diverse metode de substituție. Deși au fost aplicate măsuri de management și profilaxie pentru preîntâmpinarea progresării deteriorării funcției renale, se înregistrează o sporire anuală cu 10-20% a numărului de pacienți cu IRC terminală, care necesită tratament substitutiv.

În Republica Moldova, prima ședință de hemodializă (HD) în insuficiența renală cronică terminală a fost efectuată cu aparatul „АИП-140” de către dr. Victor Sagatovici, dr. Larisa Evdokimov și dr. Adrian Tănase în 1978. În anul 1981, secția de hemodializă din IMSP Spitalul Clinic Republican devine prima secție specializată din R. Moldova care asigură tratamentul continuu prin hemodializă a pacienților cu insuficiență renală cronică [1]. Substituția artificială a funcției renale se referă la una dintre cele mai complexe compartimente ale medicinei contemporane, iar funcționarea acestui serviciu solicită implicarea personalului medical de o calificare înaltă. În același timp, pe plan global, pe parcursul ultimelor decenii se observă modificări semnificative în structura etiologică a insuficienței renale cronice, creșterea numărului pacienților care necesită tratament specializat, majorarea supraviețuirii pacienților aflați la dializă și scăderea letalității asociate cu îmbătrânirea populației în cauză [2, 3].

**Obiectivul** studiului constă în evaluarea dinamicii a activității curative în insuficiența renală cronică terminală a Centrului de Dializă și Transplant Renal al IMSP Spitalul Clinic Republican de la înființare până în prezent.

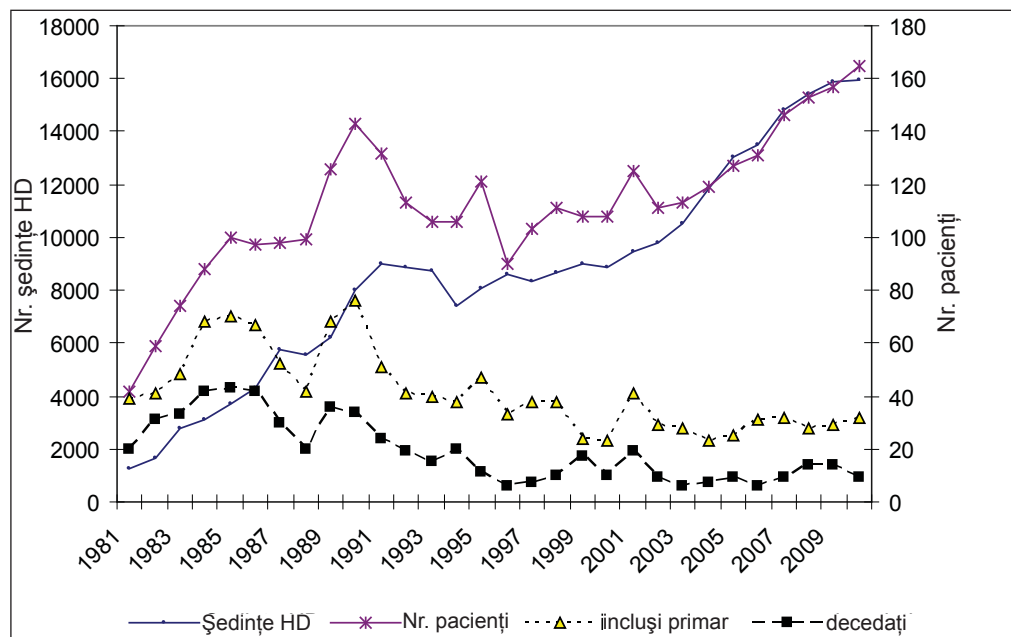


Figura 1. Dinamica numărului pacienților și ședințelor HD anuale.

**Materiale și metode.** Au fost analizați indicii de activitate a Centrului de Dializă și Transplant Renal în perioada 1981-2010. S-a studiat modificarea în dinamică a următorilor parametri: numărul total al pacienților tratați anual prin dializă cronică, numărul bolnavilor spitalizați primar, distribuția lor după vârstă și sex, structura etiologică a insuficienței renale, letalitatea și durata medie de aflare a pacienților la tratament.

**Rezultate.** În anii 1981-2010, în Centrul de Dializă al IMSP Spitalul Clinic Republican, 1242 de pacienți cu diagnosticul de insuficiență renală cronică terminală au fost supuși tratamentului prin hemodializă. Numărul celor tratați anual a crescut de la 42 în anul 1981, până la 165 în 2010, iar numărul ședințelor de hemodializă efectuate anual s-a majorat de la 1251 în primul an de activitate a Centrului până la 16136 în 2010 (figura 1).

Astfel, are loc o creștere a volumului de lucru de circa 12 ori. În total, pe parcursul a 30 de ani, au fost efectuate mai mult de 258 mii ședințe de hemodializă. În dinamică a fost înregistrată o micșorare a letalității anuale a pacienților la dializa cronică de la 47,6%, la 5,5% (figura 1).

Cu toate că în ultimul deceniu structura etiologică a insuficienței renale cronice terminale a suportat o creștere a ponderii diabetului zaharat, a maladiilor de sistem și nefrolitiaziei, marea majoritate a pacienților spitalizați în Centru au fost diagnosticați cu glomerulonefrită cronică, pielonefrita cronică și maladii

ereditare. Studiul efectuat a demonstrat următoarea repartizare a diferitor cauze ale IRC terminale: glomerulonefrita cronică – 49%, pielonefrită cronică – 26%, polichistoza renală – 10%, diabetul zaharat – 4%, sindromul Alport – 3%, altele – 8% (figura 2). În funcție de sex, s-au tratat prin hemodializă 60% bărbați și 40% femei.

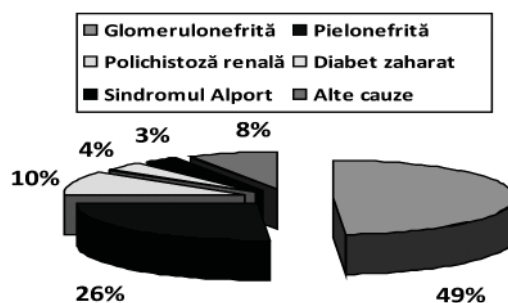


Figura 2. Structura etiologică a IRC terminale.

Între anii 1997 și 2010, a crescut de circa 2,2 ori ponderea pacienților aflați la dializă mai mult de 5 ani și de 15 ori a celor aflați peste 10 ani (figura 3). În aceeași perioadă, ponderea bolnavilor cu vârsta peste 50 de ani s-a majorat de la 3% în anul 1997 până la 26% în 2010. Rata pacienților tineri, cu vârsta de până la 30 de ani, s-a micșorat de la 38% până la 26% (figura 4). În general, asistăm la îmbătrânirea populației supuse dializei, asociată cu creșterea simultană a duratei medii de aflare la tratament substitutiv.



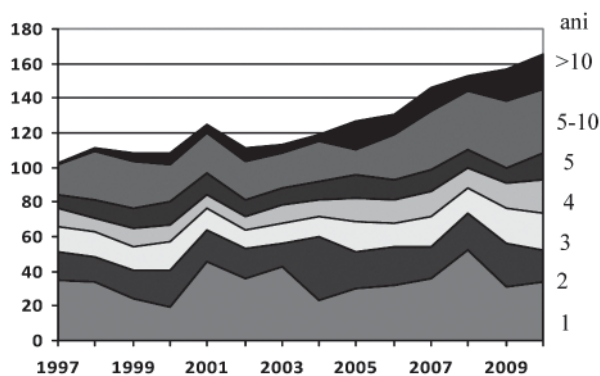


Figura 3. Durata medie de aflare la dializă, ani.

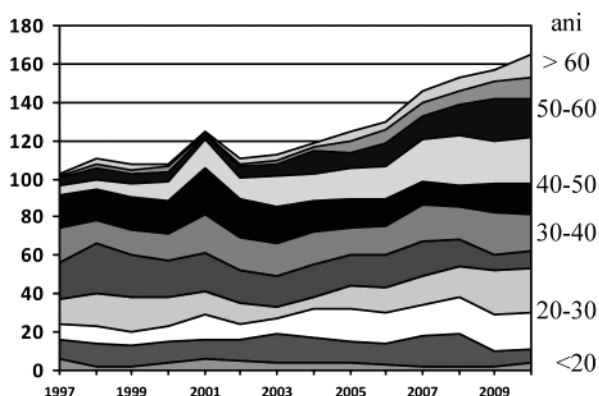


Figura 4. Grupele de vârstă ale pacienților.

Pentru activitatea Centrului de Dializă, pe parcursul ultimilor ani a fost caracteristică o creștere evidentă a volumului de lucru. Dacă în 1995 au fost efectuate 150-160 de ședințe de dializă pe săptămână la 19 aparate (locuri de dializă), apoi în anul 2010 – 320-360 ședințe de dializă pe săptămână la 24 aparate. Astfel, volumul de lucru pe un aparat a crescut timp de 15 ani de 4 ori. Ponderea actuală a Centrului de Dializă al SCR în serviciul republican de dializă este următoarea: 24 aparate de dializă deservește circa 130 pacienți cu IRC, în medie 5,5 pacienți/aparat, iar 48 de aparate din alte centre de dializă deservește circa 210 pacienți, în medie 4,4 bolnavi/aparat. Astfel, Centrul de Dializă al IMSP SCR este centrul cu cel mai înalt număr relativ și absolut de pacienți la dializa cronică și cea acută. Este important de menționat că, având numai o treime din aparatele de dializă din țară, acest Centru efectuează 42% din numărul total de ședințe, demonstrând cea mai mare sarcină pe un aparat. Spre exemplu, în 2008 numărul mediu de ședințe de dializă pe un aparat pe lună în centrul nostru a fost de 64,22, iar în restul centrelor a variat între 35 și 50.

Particularitățile de activitate a Centrului de Dializă din SCR sunt durata sporită a săptămânii de lu-

cru (6 zile versus 5 zile în alte secții spitalicești și centre de dializă), durata sporită a zilei de muncă – 2-3 schimburi de dializă se egalează cu 9-13,5 ore de muncă pe zi, versus 7,5-9 ore în alte secții. Referitor la condițiile nocive, există un risc sporit pentru personalul medical, deoarece peste 70% din pacienți suferă de hepatite virale cronice B și C. Activitățile legate de tehnologiile moderne costisitoare și complexe, diagnosticul și tratamentul pacienților cu mai multe comorbidități solicită un antrenament special al personalului medical superior și mediu. De asemenea, pacientul în timpul dializei solicită o supraveghere continuă din partea personalului medical – moment de conduită caracteristic numai pentru secțiile de reanimare și terapie intensivă.

**Concluzii.** Glomerulonefrita cronică, nefropatiile tubulointerstițiale și patologia ereditară rămân cauzele principale de IRC terminale, cu toate că ponderea lor a scăzut de la 90% până la 75% pe parcursul ultimului deceniu. Analiza activității Centrului de Dializă al IMSP Spitalul Clinic Republican a demonstrat o creștere continuă a numărului de pacienți deserviți în această secție, precum și a numărului de dialize efectuate pe an, simultan cu reducerea letalității și majorarea supraviețuirii bolnavilor dializați. Volumul de lucru pe un aparat de dializă a crescut în ultimii 15 ani de 4 ori. Specificul activității secției solicită implicarea personalului medical special instruit și de calificare înaltă.

#### Bibliografie selectivă

1. Tănase A., Cepoida P. *Insuficiența renală*. Sirius, Chișinău, 2009, 380 p.
2. Malluche H., Hakim R., Sayegh M. *Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation*. Germany, Dustri-Verlag, 2004, 1518 p.
3. Daugirdas J., Blake P. Ing T. *Handbook of Dialysis*. 4th edition, Wolters Kluwer health, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, 744 p.

#### Rezumat

Glomerulonefrita cronică, nefropatiile tubulointerstițiale și patologiiile ereditare rămân principalele cauze ale bolii cronice renale în stadiul terminal, totuși prevalența lor a scăzut de la 90% până la 75% în ultimul deceniu. Analiza activității Centrului de Dializa și Transplant Renal a arătat creșterea continuă a numărului de pacienți la dializă cronică, a numărului anual de ședințe de dializă, reducerea simultană a mortalității și creșterea supraviețuirii pacienților dializați.

#### Summary

Chronic glomerulonephritis, tubulointerstitial nephropathies and hereditary pathology remain main

causes of the end stage renal disease, but their prevalence has decreased from 90% till 75% during the last decade. Dialysis and Kidney Transplantation Center activities have shown the continuous increase of the number of patients on chronic dialysis as well as of the number of yearly performed dialysis sessions with simultaneous patients' mortality reduction and increased patients survival.

### Резюме

Хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальные нефропатии и наследственные патологии остаются основной причиной терминальной стадии почечной болезни, но их распространенность снизилась с 90% до 75% в течение последнего десятилетия. Деятельность Центра Диализа и Трансплантации Почек показало непрерывное увеличение количества больных на хроническом диализе, ежегодных сессий диализа, с одновременным снижением смертности пациентов и увеличением выживаемости пациентов.

## THE EFFECT OF $\alpha$ -ERYTHROPOIETIN ADMINISTRATION IN DIALYSED PATIENTS

**Adrian Tănase**<sup>1,2</sup>, university professor, M.D., Ph.D., Head of the Urology and Operative Nephrology Department, Head of the Dialysis Center, Head Specialist in Dialysis of the Ministry of Health, **Petru Cepoida**<sup>1</sup>, M.D., Ph.D., nephrologist  
1 – Public Medical-Sanitary Institution Clinical Republican Hospital;  
2. The State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemiţanu”

### Introduction

Regular erythropoietin administration is an important measure in the amelioration of the dialyzed patients' quality of life [1]. Several meta-analyses demonstrated the positive effect of erythropoietin-stimulating agents on the longevity of dialyzed population [2]. Considering the relatively high cost of such treatment it is important to determine the group of patients, who can benefit the most from such treatment, providing the highest clinical effect/expenditures ratio [3]. There is a number of different causes of the dialyzed patients' hyporesponsiveness to erythropoietin administration [4], although, „malnutrition-inflammation complex” is considered among the most important ones [5]. There were proposed a lot of markers, that correlate with this

syndrome's severity, usually relatively costly, an are not routinely used in clinical practice. From practical and economical point of view it is much more appropriate to use well known, cheaper and routinely carried out in clinical practice markers of inflammation such as erythrocyte sedimentation rate. Objective of the study is the evaluation of clinical and economical efficacy of erythropoietin and blood transfusions in dialyzed population.

### Material and methods

We have performed a evaluation of one month  $\alpha$ -erythropoietin (Repretine®) administration in patients on chronic dialysis. There were studied the effects of its administration in 52 patients versus 57 patients without administration of erythropoietin. These 109 patients were selected out of 139 patients on chronic dialysis treated in the Dialysis and Transplantation Center from the Clinical Republican Hospital at the beginning of 06.2011 applying the following exclusion criteria: patient's death during the study period (1 patient), administration of both blood transfusions and erythropoietin (2 patients), absence of anemia (17 patients) and lack of corresponding analysis or clear hemorrhagic events, that needed blood transfusion (10 patients). Studied group included 66 (60,6%) male and 43 (39,4%) female patients with mean age  $45,89 \pm 1,24$  years old and mean dialysis duration  $4,73 \pm 0,43$  years. Only 51 out of 109 patients (46,79%) have no hemotransfusions in the previous 5 months. At the beginning of treatment 48 (44,04%) patients suffered from the 1st grade anemia, 49 (44,95%) patients suffered from the 2nd grade anemia and 12 (11,01%) suffered from the 3rd grade anemia. From etiological point of view among underlying pathologies predominated chronic glomerulonephritis – 48 (44,04%) patients, chronic pyelonephritis – 26 (23,85%) and hereditary pathologies – 19 (17,43%). Chronic viral hepatitides were present in 51 patients.

All studied patients were classified in 5 groups: 1st group included the patients on  $\alpha$ -erythropoietin (Repretine®) treatment and with  $ESR \leq 30$  mm/hour – 26 (23,85%) cases; 2nd group comprised the patients on  $\alpha$ -erythropoietin (Repretine®) treatment and with  $ESR > 30$  mm/hour – 26 (23,85%) cases, 3rd group included the patients without erythropoietin treatment and  $ESR \leq 30$  mm/hour – 17 (15,6%) cases, 4th group included 28 (25,69%) patients without erythropoietin treatment and  $ESR > 30$  mm/hour. The 5th group was comprised from 12 (11,01%) patients that needed blood transfusions during the studied period and took no erythropoietin treatment. All the groups had similar demography, underlining pathology and dialysis characteristics.  $ESR = 30$  mm/hour (by the end of  $\alpha$ -erythropoietin treatment period) was selected

as the threshold value for inflammatory syndrome basing on 50 per centile value in Gauss distribution of the studied patients. As well, considering known proinflammatory status of dialyzed population it is rather logical to accept the values higher than normal as threshold ones. We have studied erythrocyte count, hemoglobin level (Hb), hematocrit level (HCT), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) before and after the month of treatment, as well as their modification ( $\Delta$  - delta). Statistical analysis was performed with Statistica 7.0 program.

### Results and discussions

Anemia is an important problem in dialysis population: in our center only 17 out of 139 patients – 12,23% were free from anemia. The rest of the patients have different degrees of anemia. In 109 studied patients the number of transfusions were 262 in the first 5 months – mean 2,4 transfusion per patient. Overall in treated groups (1st and 2nd ones – 52 patients) there were performed 58 blood transfusions and none during the treatment period. Mean hemoglobin in this group increased from  $89,69 \pm 1,47$  g/l till  $92,52 \pm 1,86$  g/l ( $\Delta = +2,82 \pm 1,30$  g/l). Therefore  $\alpha$ -erythropoietin treatment excluded the need for circa 10 blood transfusions during the therapy period. In non-treated groups (3rd and 4th ones – 45 patients) earlier there were performed 98 hemotransfusions. In the same time hemoglobin values have decreased from  $88,31 \pm 2,25$  g/l ( $p > 0,05$  in comparison with the mean values in treated groups -  $89,69 \pm 1,47$  g/l) till  $83,77 \pm 2,49$  g/l ( $\Delta = -4,53 \pm 1,30$  g/l). Thus, after even a month of treatment with low-to-moderate doses of  $\alpha$ -erythropoietin there is a statistically significant difference between treated and non-treated groups:  $92,52 \pm 1,86$  g/l versus  $83,77 \pm 2,49$  g/l ( $p < 0,01$ ). The 5th group with the anemia treated through regular blood transfusions used to have 95 blood transfusions and 31 more ones were performed during the therapy period, making 126 transfusions per 12 patients in 6 months (1,75 hemotransfusions per month) which is significantly higher. Nevertheless, the hemoglobin values has dropped from  $74,33 \pm 4,86$  g/l till  $72,25 \pm 3,54$  g/l ( $\Delta = -2,08 \pm 4,12$  g/l) It important to mention that patients chronically treated through repeated blood transfusions have lower hemoglobin values and actual clinical efficacy of blood transfusion is lower than  $\alpha$ -erythropoietin administration (in chronic treatment).

In the 1st group Hb values have increased from  $91,12 \pm 2,01$  g/l till  $97,04 \pm 2,27$  g/l ( $\Delta = +5,92 \pm 1,88$  g/l) ( $p < 0,01$ ), erythrocyte count have increased from  $3,19 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$  till  $3,34 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$  ( $\Delta = +0,15 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$ ) ( $p \approx 0,05$ ), HCT has increased from

$27,55 \pm 0,73\%$  till  $29,10 \pm 0,67\%$  ( $\Delta = +1,55 \pm 0,58\%$ ) ( $p < 0,05$ ), MCV has increased from  $86,33 \pm 1,41$  fL till  $87,37 \pm 1,35$  fL ( $\Delta = +1,04 \pm 0,80$  fL) ( $p \approx 0,20$ ), MCH has increased from  $28,61 \pm 0,41$  pg till  $29,09 \pm 0,45$  pg ( $\Delta = +0,48 \pm 0,27$  pg) ( $p \approx 0,11$ ). Dynamic comparisons were performed through Wilcoxon matched pairs test. In this group before the treatment there were 13 (50%) patients with 1st grade anemia, 12 (46,15%) patients with the 2nd grade anemia and 1 (3,65%) patients with the 3rd grade anemia. After the treatment in 9 of 26 patients (34,6%) the grade of anemia has decreased. It is worth to mention that administered doses of  $\alpha$ -erythropoietin were lower than indicated in such patients. In the 2nd group Hb values have increased insignificantly from  $88,27 \pm 2,14$  g/l till  $88,55 \pm 2,72$  g/l ( $\Delta = +0,28 \pm 1,59$  g/l) ( $p \approx 0,88$ ), erythrocyte count has increased insignificantly from  $3,12 \pm 0,08 \times 10^{12}/l$  till  $3,18 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$  ( $\Delta = +0,06 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$ ) ( $p \approx 0,29$ ), HCT has increased from  $26,68 \pm 0,79\%$  till  $26,71 \pm 0,82\%$  ( $\Delta = +0,03 \pm 0,54\%$ ) ( $p \approx 0,85$ ), MCV has increased statistically significantly from  $85,25 \pm 1,22$  fL till  $87,27 \pm 0,93$  fL ( $\Delta = +2,02 \pm 0,95$  fL) ( $p < 0,05$ ), MCH has increased statistically significantly from  $28,28 \pm 0,31$  pg till  $28,73 \pm 0,32$  pg ( $\Delta = +0,46 \pm 0,25$  pg) ( $p < 0,02$ ). Dynamic comparisons were performed through Wilcoxon matched pairs test. As in the 1st group the administered doses of  $\alpha$ -erythropoietin were lower than indicated in such patients. While comparing the efficacy of treatment in both groups, it is worth to mention that while having similar values before the treatment, the response on the treatment in the group with  $ESR \leq 30$  mm/hour is much better: both Hb, HCT and erythrocyte levels are higher in the group with lower degree of inflammation:  $97,04 \pm 2,27$  g/l versus  $87,99 \pm 2,72$  g/l ( $p < 0,01$ ),  $3,34 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$  versus  $3,06 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$  ( $p < 0,01$ ) and  $29,10 \pm 0,67\%$  versus  $26,71 \pm 0,82\%$  ( $p < 0,05$ ).

In the 3rd group hemoglobin values have decreased significantly from  $95,76 \pm 3,25$  g/l till  $92,23 \pm 2,89$  g/l ( $\Delta = -3,54 \pm 1,98$  g/l) ( $p < 0,05$ ) as well as erythrocyte count: from  $3,41 \pm 0,13 \times 10^{12}/l$  till  $3,13 \pm 0,85 \times 10^{12}/l$  ( $\Delta = -0,07 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$ ) ( $p < 0,05$ ), hematocrit has decreased from  $28,48 \pm 0,79\%$  till  $28,04 \pm 0,83\%$  ( $\Delta = -0,44 \pm 0,78\%$ ) ( $p \approx 0,86$ ), MCV has increased statistically insignificantly from  $83,87 \pm 2,31$  fL till  $84,34 \pm 1,40$  fL ( $\Delta = +0,47 \pm 1,44$  fL) ( $p \approx 0,44$ ), MCH has decreased insignificantly from  $28,26 \pm 0,75$  pg till  $28,20 \pm 0,47$  pg ( $\Delta = -0,07 \pm 0,94$  pg) ( $p \approx 0,79$ ).

Although, patients from the 3rd group used to have higher values of hemoglobin and erythrocyte count than in the first group before the treatment initiation  $95,76 \pm 3,25$  g/l versus  $91,12 \pm 2,01$  g/l ( $p < 0,05$ ) after the treatment we observe the opposite situation:  $92,23 \pm 2,89$  g/l versus  $97,04 \pm 2,27$  g/l ( $p < 0,01$ ). In



the 4th group hemoglobin values have decreased significantly from  $83,78 \pm 2,70$  g/l till  $77,32 \pm 3,02$  g/l ( $\Delta = -6,46 \pm 1,64$  g/l) ( $p < 0,001$ ) as well as erythrocyte count: from  $2,91 \pm 0,10 \times 10^{12}/l$  till  $2,63 \pm 0,10 \times 10^{12}/l$  ( $\Delta = -0,28 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$ ) ( $p < 0,001$ ), hematocrit has decreased statistically significantly from  $24,76 \pm 0,90\%$  till  $23,48 \pm 0,87\%$  ( $\Delta = -1,28 \pm 0,51\%$ ) ( $p < 0,05$ ), MCV has increased statistically significantly from  $85,08 \pm 1,38$  fL till  $89,64 \pm 1,30$  fL ( $\Delta = +4,56 \pm 1,39$  fL) ( $p < 0,05$ ), MCH has increased insignificantly from  $28,87 \pm 0,41$  pg till  $29,44 \pm 0,46$  pg ( $\Delta = +0,57 \pm 0,35$  pg) ( $p \approx 0,15$ ). Before the study period in this group there 8 (28,57%) patients with the 1st grade anemia, 17 (60,71%) patients with the 2nd grade anemia and 3 (10,71%) patients with the 3rd grade anemia. After the study period (one month) anemia aggravated in 8 of 28 patients (28,6%). We cannot directly compare the 2nd and the 4th groups because of statistically significant initial difference in hemoglobin and erythrocyte values. In the same time the comparison of the modifications of this parameters is possible: for hemoglobin values  $\Delta = +0,28 \pm 1,59$  g/l (2nd group) versus  $\Delta = -6,46 \pm 1,64$  g/l (4th group) ( $p < 0,01$ ), for erythrocyte count  $\Delta = +0,06 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$  (2nd group) versus  $\Delta = -0,28 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$  (4th group) ( $p < 0,05$ ) and for hematocrit  $\Delta = +0,03 \pm 0,54\%$  (2nd group) versus  $\Delta = -1,28 \pm 0,51\%$  (4th group) ( $p < 0,05$ ). Further analysis has determined that there is a direct correlation between the erythropoietin dose and its efficacy ( $\Delta Hb$  and  $\Delta Er$ ) in patients with  $ESR \leq 30$  mm/hour. In 109 patients study we have determined that  $\Delta Hb$  has a negative correlation with ESR values by the end of the study period.

Considering economical situation, it is interesting to analyze the economic efficiency of erythropoietin treatment. Economical aspects of erythropoietin stimulating agents administration is a very complex problem, that evaluates the trends both in positive and negative health. As it has been yet shown, 8,000 IU of  $\alpha$ -erythropoietin is a sufficiently efficient dose in treatment of patients without significant inflammatory syndrome. The monthly cost of such treatment is circa 80 USD and the cost of treatment during 5 months – 400 USD. From the other hand blood transfusion costs determination is a more difficult task. It is worth to mention that blood transfusion is actually „free of charge” in Moldova due to existing legal framework. In the same time blood collection (clinical and laboratory examination of the donor as well as the donor compensation), processing (blood transfusion infrastructure for collection, deposition, transportation as well as the relevant documentation maintenance) and transfusion (blood group tests carrying out, transfusion procedure, dynamic

medical control as well as eventual adverse reactions treatment) without any doubt imply considerable costs. Although, the studied literature have scarce data on the economical aspects of blood transfusion, minimal prices for blood transfusion is varying from 230 till 560 USD [7], some authors calling the ciphers from 1600 till 2400 USD for one transfusion considering all relevant expenditures [6]. Taking into account even the lowest price of blood transfusion (230 USD) its costs for one dialyzed patient will be  $230 \times 2,4$  (the mean number of transfusion per patient in our centre during the 5 months) = 552 USD. That means  $552/5$  (number of months) = 110,4 USD which is more than costs of 32,000 UI of  $\alpha$ -erythropoietin needed per month (80 USD). Therefore, at least in selected dialyzed population without associated significant inflammatory syndrome, the treatment with erythropoietin stimulating agents is a cheaper way of rehabilitation of the patients than blood transfusion. In this regard it is important to mention that administered doses of  $\alpha$ -erythropoietin (Repretine®) (from 4,000 IU till 12,000 IU per week) have not been associated with clinically significant adverse effects that could have been prevented its further administration.

### Conclusions

$\alpha$ -erythropoietin (Repretine®) has clinically significant positive effects even in lower than recommended doses in dialyzed patients. It is able to increase the hemoglobin values in patients with  $ESR \leq 30$  mm/hour and maintain previous values in those with  $ESR > 30$  mm/hour. In the same time non-administration of erythropoietin leads to the anemia aggravation with progressively increasing frequency of blood transfusions. As well, there was demonstrated the cost efficiency of erythropoietin administration versus blood transfusions in dialyzed population.

### References

1. Foley R., Curtis B., Parfrey P., *Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial* // Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Apr;4(4):726-33.
2. Schmid H., Schiffel H., *Erythropoiesis stimulating agents and anaemia of end-stage renal disease* // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2010 Jul;8(3):164-72.
3. Clement F., Klarenbach S., Tonelli M. et al., *An economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents in CKD* // Am J Kidney Dis. 2010 Dec; 56(6):1050-61.
4. Malyszko J., Malyszko J., Mysliwiec M., *Hyporesponsiveness to erythropoietin therapy in hemodialyzed patients: potential role of prohepcidin, hepcidin, and inflammation* // Ren Fail. 2009;31(7):544-8.
5. Young P., Lombi F., Finn B. et al., *„Malnutrition-inflammation complex syndrome” in chronic hemodialysis* // Medicina (B Aires). 2011;71(1):66-72.



6. Basha J., Dewitt R., Cable D., Jones G., *Transfusions And Their Costs: Managing Patients Needs And Hospitals Economics // The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine*. 2006 Volume 9 Number 2

7. Crémieux Y-P., Barrett B., Anderson K., Slavin M., *Cost of Outpatient Blood Transfusion in Cancer // Patients Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, Issue 14 (July), 2000: 2755-2761.

#### Rezumat

Am efectuat un studiu deschis cu durată de o lună cu administrarea  $\alpha$ -eritropoietinei (Repretine®) la 57 de pacienți dializați. Am determinat efectul pozitiv al preparatului administrat în doze 4,000 – 8,000 IU, care sunt inferioare celor recomandate. De asemenea, am demonstrat că astfel de definiție simplă a statusului inflamator ca VSH > 30 mm/oră poate fi discriminativă pentru selectarea pacienților cu efectul maxim la administrarea dozelor reduse de medicament. Am demonstrat și eficiența economică a eritropoietinei versus hemotransfuzii repetate la pacienții dializați.

#### Summary

There was performed a one-month open-labeled study of  $\alpha$ -erythropoietin (Repretine®) administration

in 57 patients on chronic dialysis. We have determined a positive effect of this drug administration in doses of 4,000 – 8,000 IU, that are lower than recommended ones. As well we have demonstrated that such a simple definition of inflammatory state as ESR > 30 mm/hour can be discriminative for the selection of the patients with the maximum effect from administered dose of medication. In this article there was also demonstrated the cost efficiency of erythropoietin administration versus blood transfusions in dialyzed population.

#### Резюме

Было выполнено одномесечное открытое исследование назначения  $\alpha$ -эритропоэтина (Repretine®) 57 пациентам на хроническом диализе. Мы выявили положительный эффект от назначения этого лекарства в дозах 4,000 – 8,000 МЕ, которые являются ниже рекомендованных. В исследовании было показано, что такое простое определение системного воспаления как значения СОЭ > 30 мм/час, может служить дискриминативным критерием для выбора пациентов с наилучшим ответом на малые дозы  $\alpha$ -эритропоэтина. В данной статье также продемонстрирована экономическая эффективность назначения эритропоэтина по сравнению с переливаниями крови у диализных пациентов.

## UROLOGIE

**DISFUNCTIA ERECTILĂ – MARKER  
AL MALADIILOR CARDIOVASCULARE  
(REVISTA LITERATURII)**

**B. Baluţel**, dr. în medicină  
IMSP Spitalul Clinic Republican

Disfuncţia erectilă (DE) este definită ca „incapacitatea persistentă a unui bărbat de a obţine şi/sau menţine o erecţie suficientă pentru realizarea şi finalizarea unui act sexual satisfăcător” (NIH Consensus Statement of Impotence, 1993) [1].

Conceptul ştiinţific privind DE a suferit o transformare esenţială, cu accentuarea importanţei patologiei organice în dezvoltarea acestei afecţiuni. Printre factorii incriminaţi în apariţia disfuncţiei erectile sunt cei cardiovasculari, neurogeni, endocrini, metabolici etc. Circa 20% din pacienţii cu DE au un diabet zaharat diagnosticat, 30–50% suferă de maladii cardiovasculare, HTA, 30–40% sunt fumători sau consumă în mod regulat alcool, iar peste 70% au niveluri crescute ale colesterolului (Kloner R.A., Mullin M., Shook T. et al., 2003) [6].

Disfuncţia erectilă este cea mai frecventă disfuncţie a vârstnicului. Abordul acestei maladii trebuie să fie reactualizat în sensul de a se considera că DE este frecvent semnalul şi rezultatul unor tulburări mult mai importante, care se impun a fi investigate cu toată atenţia. Bărbaţii au cunoştinţe destul de modeste despre actualele posibilităţi de terapie a problemelor erecţie. Orice DE necesită o evaluare completă, deoarece mulţi dintre subiecţi pot avea concomitent o patologie severă (concluziile celelei de-a 94-a şedinţe a Asociaţiei Urologilor Americani, 1–6 mai, 1999) [2, 3].

Complexitatea patogenezei acestei entităţi nozologice determină o multitudine de abordări terapeutice: sunt recomandaţi inhibitorii fosfodiesterazei-5, apomorfina, alfa-adrenoblocatorii, agoniştii receptorilor serotoninici, donatorii NO, tratamentul hormonal, preparatele cu mecanism central de acţiune, terapia intracavernoasă şi intrauretrală, remediile vegetale, tratamentul chirurgical. Sunt puţine studii comparate în domeniu, precum şi încercări de elaborare a unui algoritm de diagnostic şi tratament diferenţial al disfuncţiei erectile la pacienţii cu maladii cardiovasculare [3, 4].

Prevalenţa disfuncţiilor erectile este diferit raportată şi creşte odată cu vârsta. Conform datelor sta-

tistice din SUA, prevalenţa DE este de circa 52% la bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 40 şi 70 de ani (The Massachusetts Male Airing Study, 1994) [2, 3].

Circa 150 milioane de bărbaţi suferă de DE în toată lumea, iar pronosticurile arată o creştere de aproape 322 milioane către anul 2025. Un studiu realizat în 2000 indică o corelaţie semnificativă dependentă de vârstă a DE. Astfel, incidenţa creşte de la 10% la 40–49 ani, 16% la 50–59 ani, 34% la 60–69 ani şi peste 50% la bărbaţii trecuţi de 70 de ani, prevalenţa generală fiind de circa 19%. Prin urmare, în medie un bărbat din 5 acuză probleme de erecţie [3, 4].

Studiile reprezintă evedenţe ce generează atitudini, limbaje, standarde care ameliorează relaţia cost–eficienţă. În Statele Unite ale Americii, la nivelul anului 1985, 400 000 de pacienţi au consultat medicul pentru probleme cu disfuncţia erectilă, dintre care 30 000 au fost internaţi în spital, ceea ce a dus la costuri directe în valoare de 146 milioane USD. Dacă la această cifră adăugăm costurile indirecte şi pe cele intangibile (care, din păcate, nu se cuantifică), rezultă costuri imense pentru o problemă aparent minoră, dar cu un impact important asupra calităţii vieţii omului în general. Aceste date constituie elemente de evidenţă statistică medicală şi reprezintă baza absolut necesară pentru abordarea modernă a DE.

În urma studiilor efectuate s-a schimbat radical concepţia etiopatogenetică asupra disfuncţiilor erectile. Dacă în anii '70–'80 ai secolului trecut se considera că 70–90% din disfuncţiile sexuale au substrat psihogen şi sunt funcţionale, în prezent se consideră că DE este cauzată de factori preponderent organici, în special pentru grupul de vârstă de peste 40 de ani [3, 4, 5].

Riscul de dezvoltare a maladiilor cardiovasculare la pacienţii de peste 50 de ani a crescut esenţial la persoanele cu DE (Speel T.G. W. et al., 2003). Se presupune că DE este markerul maladiilor cardiovasculare, dar, în funcţie de gradul DE, se poate judeca despre progresarea bolii ischemice a cordului (Kirby M. et al., 2001, Solomon H. et al., 2003) [17].

La micşorarea fluxului sistolic pe arterele peniene conform datelor dopplerografiei peniene, unii autori propun de efectuat electrocardiografia de efort înaintea iniţierii tratamentului DE (Kawanishi Y. et al., 2001, vol. 13, p. 100) [8, 9].

Hipertensiunea arterială contribuie la apariţia DE, chiar şi în lipsa aterosclerozei. După datele lui Roth A. şi coaut. (2003), frecvenţa DE la bolnavii cu HTA

constituie 46%. Cercetările experimentale internaționale în studierea HTA și DE au fost generalizate la Conferința Europeană din Milan în anul 2003. Conform datelor prezentate, HTA contribuie la proliferarea țesutului muscular în corpii cavernoși și mărește conținutul colagenului III. Expresivitatea acestor modificări este direct proporțională cu majorarea cifrelor sistolice în HTA [9].

Este dovedit faptul că DE poate preceda manifestarea simptomelor patologiei cardiace pe parcursul unui an și mai mult, iar afectarea arterelor peniene se înregistrează la majoritatea bolnavilor cu DE. Dislipidemie nedagnosticată au avut 60% din bărbații cu DE, iar prezența DE arteriogene la bărbații de peste 50 de ani este un semn incontestabil al afectării aterosclerotice a vaselor coronariene.

La pacienții cu nivelul colesterolului mai mare de 240 mg/ml se constată un risc sporit de dezvoltare a DE – cu 80% mai frecvent decât la cei sănătoși. Modificări aterosclerotice se depistează la mai mult de 50% din bărbații de peste 50 de ani, astfel reducerea fluxului sangvin pe arterele peniene este cauza preponderentă a DE de origine organică.

DE și maladiile cardiovasculare sunt strâns legate între ele: în primul rând, au factori comuni de risc (vârsta, anxietatea, diabetul zaharat, depresia); în al doilea rând, multe particularități ale modului de viață (fumatul, obezitatea, hipodinamia). La examinarea primară a bărbaților care s-au adresat pentru probleme de erecție nu se determinau modificări clinice în sistemul cardiovascular, dar la 80% a fost depistat măcar un factor de risc pentru maladiile cardiovasculare, la 56% au fost evidențiate semne de modificări ale activității cardiace sub formă de micșorare a segmentului ST > 1mV la efort fizic [7, 9].

Comunitatea etiologică și patogenetică a DE și maladiilor cardiovasculare răspunde la întrebarea: „De ce medicul-cardiolog trebuie să se ocupe de depistarea și tratarea DE?”. Patologia vasculară este cauza de bază a DE; DE este markerul maladiilor cardiovasculare; depresia este însoțită de DE și poate provoca apariția bolilor cardiovasculare; DE poate deveni o complicație a terapiei medicamentoase în cardiologie; DE în majoritatea cazurilor se supune tratamentului conservativ. Iată de ce este foarte important dialogul dintre cardiolog și pacient în rezolvarea acestei probleme destul de dificile.

Pentru tratamentul DE la bolnavii cu patologii cardiovasculare au fost propuse mai multe remedii farmaceutice. Farmacoterapia orală reprezintă la ora actuală prima linie de tratament al acestor pacienți. Sildenafilul citrat, inhibitor selectiv al PDE-5, este primul medicament competitiv, produs pentru tratamentul DE, indiferent de etiologie. Alți 2 inhibitori

selectivi ai PDE-5 sunt vardenafilul și tadalafilul. Pacienții care nu răspund la terapia orală sunt candidați la tratament intracavernos sau intrauretral. A treia linie terapeutică este rezervată bolnavilor refractari la primele două metode și constă în aplicarea tratamentului chirurgical – protezarea corpilor cavernoși [10].

Inhibitorul selectiv al PDE-5, sildenafilul citrat, a fost prezentat pentru prima dată în 1996 la congresul anual al Asociației Urologilor din SUA. Apariția sa oficială sub denumirea comercială de „Viagra” datează cu luna martie a anului 1998. Este primul preparat care nu cedează în eficiență terapiei intracavernoase. Sildenafilul citrat se administrează în doze de 25, 50 sau 100 mg, cu o oră premergător actului sexual. Se recomandă utilizarea unei doze inițiale minime, pentru aprecierea eficacității și a toleranței preparatului. Dacă doza inițială este insuficientă pentru atingerea unei erecții satisfăcătoare, se recomandă o doză mai mare, care nu va depăși 100 mg.

Securitatea administrării sildenafilului este studiată și discutată în permanență, îndeosebi în legătură cu apariția vasodilatației și a hipotoniei, ca urmare a potențierii acțiunii nitraților. Toleranța bună a preparatului este confirmată de majoritatea studiilor. Efectele adverse sunt minore și tranzitorii, și în majoritatea cazurilor, nu necesită întreruperea tratamentului. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: cefaleea – 18%, puseele de căldură – 10%, dispepsia – 6%, tulburări ale vederii – 2%. De menționat că tulburările tranzitorii de percepere a culorilor apar, în special, la doze de 100 mg [10]. Administrarea de sildenafil pacienților care folosec concomitent nitrați este absolut contraindicată. Astfel, bolnavii cu patologii cardiovasculare în anamneză, în special stenocardii de efort sau insuficiență cardiacă, vor fi informați despre posibilele riscuri și vor utiliza preparatul cu precauție specială.

Tadalafilul a fost următorul inhibitor al PDE-5, lansat pe piața farmaceutică. Perioada de semieliminare este de 17,5 ore, iar a acțiunii inhibitorii – de 36 ore. Spre deosebire de sildenafil, administrarea alimentelor nu influențează farmacocinetica preparatului. Cele mai frecvente efecte adverse au fost: cefaleea (14%), mialgia și lombalgia (5%), dispepsia (10%). La o serie de pacienți efectele adverse pot avea o durată echivalentă cu acțiunea preparatului [12].

Tadalafilul în doze de 20 mg nu acționează semnificativ asupra tensiunii arteriale sau pulsului. Nu a fost semnalată influența preparatului asupra creșterii incidenței infarctului miocardic. Ca și alți inhibitori ai PDE, tadalafilul nu se va administra concomitent cu nitrați [12]. Luând în considerație perioada mare de eliminare, tadalafilul nu se va lua de către pacienții care potențial pot necesita administrare de nitrați, și anume: bolnavii cu infarct miocardic în ultimele

90 de zile, pacienții cu anghină instabilă sau anghina care survine în cursul actului sexual, bolnavii cu insuficiență cardiacă de clasa „New York Heart Association 2” sau mai mare în ultimele 6 luni, pacienții cu aritmii necontrolate, hipotensiune ( $< 90 / 50$  mm Hg) sau hipertensiune necontrolată, persoanele cu accident vascular cerebral în ultimele 6 luni [5].

Vardenafilul este ultimul preparat din grupul inhibitorilor de PDE-5, propus pentru tratamentul DE. Are selectivitate și un echivalent al biodisponibilității mai mari ca ale primilor 2 inhibitori ai PDE-5. Vardenafilul este produs și poate fi administrat în doze de 5, 10 și 20 mg. Absorbția din tractul gastrointestinal este rapidă, concentrația plasmatică maximă fiind în unele cazuri la 15 minute de la administrare, iar la 90% din pacienți – la 30 minute și se menține timp de 120 minute. La administrarea zilnică nu se produce o cumulare a preparatului în organism, ceea ce îl deosebește esențial de tadalafil [13]. Farmacocinetic, vardenafilul este apropiat de sildenafil. Perioada de semieliminare este de circa 4–5 ore. Este metabolizat primar de către enzima CYP 3A4, excreția primară cu fecalele este de 91%, iar 4,9% se elimină prin urină. Spectrul efectelor adverse ale vardenafilului este asemănător cu cel al sildenafilului, dar datorită selectivității sporite, ele sunt mai puțin pronunțate. Au fost semnalate: cefalee – 1 %, dispepsie – 6%, fluș – 0,4%, rinită – 0,3%, care au constituit și cele mai frecvente cauze de întrerupere a tratamentului [16]. Apariția lumbalgiilor pe fundal de tratament cu vardenafil (1,8%), a fost mai mică decât la placebo (3%) [13]. Au fost raportate 2 cazuri de apariție a priapismului la utilizarea a 40 mg de vardenafil [14, 15]. Preparatul a fost bine cercetat în studii placebo, dublu-orb randomizate, inclusiv la pacienții complicați cu diabet zaharat sau după intervenții chirurgicale la organele bazinului mic. În grupurile respective vardenafilul a fost bine tolerat, efectele adverse au fost tranzitorii și minime.

**Concluzii.** Odată cu apariția inhibitorilor de PDE-5, tratamentul DE a suferit un salt calitativ spectaculos, aceasta deteminând și simplificarea algoritmului de diagnostic, tratamentul oral devenind el însuși un factor de diagnostic. Medicul de familie, sau alți specialiști decât urologul, diagnostichează și tratează în prezent majoritatea pacienților. Este necesară colaborarea dintre medici de diferite specialități pentru diagnosticul și tratamentul corect al DE. Singura contraindicație pentru folosirea inhibitorilor de PDE-5 este tratamentul concomitent cu nitrați. Este, totodată, necesar ca medicul să aprecieze capacitatea

pacientului de a susține un efort fizic echivalent actului sexual. Prima linie de tratament al DE este terapia orală. Medicamentele existente în prezent sunt sildenafilul, vardenafilul și tadalafilul. Studiile clinice arată o preferință a bărbaților pentru tadalafil, în primul rând datorită duratei mai lungi de acțiune de până la 36 de ore.

#### Bibliografie selectivă

1. *NIH Consensus Conference: Impotence.* In: JAER, 1993, 270, p. 83-90.
2. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. *Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study.* In: J. Urol., 1994, 151, p. 54-61.
3. Melman A., Gingell J.C. *The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction.* In: J. Urol., 1999, 161, p. 5-11.
4. Meulemann E.J., Donkers L.H., Robertson C. et al. *Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life: Boxmeer study.* In: Ned Tijdschr Geneesk, 2001, 145, p. 576-581.
5. Montorsi R., Salonia A., Deho R., et al. *Pharmacological management of erectile dysfunction.* In: BJU international, 2003, nr. 5, vol. 91, p. 448.
6. Kloner R.A., Mullin M., Shook T. et al. *Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat.* In: J. Urol. (Baltimore), 2003, vol. 170, № 2, p. S46-50.
7. Верткин А. Л., Лоран О. Б., Тополянский А. В., Носовицкий П. Б., Жилепко В. В. *Эректильная дисфункция у кардиологических и терапевтических пациентов,* Русский медицинский журнал, том 9, № 25, 2001.
8. Kawanishi Y. et al. Lee K.S., Kimura K. et al. *Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunction patient.* Int. J. Impot. Res. vol. 13, p. 100-103.
9. Пушкарь Д. Ю., Верткин А. Л., *Эректильная дисфункция: Кардиологические аспекты.* 2005, p. 30-32.
10. Andersson K-E. *Pharmacology of penile erection.* Pharmacol Rev., 2001, vol. 53, p. 417-450.
11. Holmes S. *Tadalafil: a new treatment for erectile dysfunction.* BJU Int 2003, Apr., 91(6), p. 466-468.
12. Guiliano F., Varanese L., *Tadalafil; a novel treatment for erectile dysfunction.* Eur. Heart. J. 4, 2002, H-4-H31 (Medline).
13. Sorbera L.A., Martin L., Rabasseda X., Castaner J. *Vardenafil. Drugs of the Future.* 2001, 26, p. 141-144.
14. Young J.M. *Vardenafil. Expert Opin Investig Drugs.* 2002, 11, p. 1487-1496.



15. Klotz T., Sachse R., Heidrich A. et al. *Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study.* World. J. Urol. 2001, 19, p. 32-39.

16. Sachse R., Rohde G., Stark S., Klotz T. *Safety, tolerability and pharmacokinetics of BAY 38-9456 in patients with erectile dysfunction.* J. Urol., 2000, (Suppl): abstract 2693.

17. Kirby M., Jackson G., Betteridge J., Fredli K. *Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease.* Int. J. Clin. Pract., 2001, vol. 55, № 9, p. 614-618

18. Д. Пушкарь, П. Носовицкий. *Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа – новые данные.* Фарматека, 2005, 11(106), p. 21-24.

19. Kloner R.A., Mullin M., Shook T. et al. *Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat.* J. Urol. (Baltimore), 2003, vol. 170, № 2, Pt. 2, p. S46-50.

20. *Arta Medica.* Ediția specială. Anul 2006, p. 31–32.

### Rezumat

În articol sunt elucidate problemele disfuncției erectile (DE) la pacienții cu patologii cardiovasculare. Este demonstrat faptul că disfuncția erectilă deseori constituie prima manifestare a patologiei cardiovasculare și trebuie inclusă în lista factorilor de risc pentru bolile cardiace, iar utilizarea preparatelor cardiovasculare îmbunătățesc semnificativ calitatea vieții bolnavilor cu disfuncție erectilă.

### Summary

We have presented in this article the issues of the erectile dysfunction at the patients with cardiovascular pathologies. The fact that the erectile dysfunction quite often serves as the first manifestation of the cardiovascular pathology is demonstrated, and it must be included in the list of risk factors for cardiac diseases; the use of the cardiovascular preparations allow improving considerably the life quality of the patients suffering from the erectile dysfunction.

### Резюме

В статье освещаются проблемы эректильной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями. Доказано, что эректильная дисфункция часто является первым признаком сердечно-сосудистой патологии и должна быть включена в перечень факторов риска сердечных заболеваний, а использование сердечно-сосудистых препаратов позволяет значительно улучшить качество жизни больных с эректильной дисфункцией.

## MODIFICĂRILE HISTOPATOLOGICE ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIA STRICTURILOR URETRALE DOBÂNDITE

*Ghenadie Scutelnic*, dr. în medicină,  
medic-urolog  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Modificările histopatologice caracteristice stricturilor postinflamatorii și posttraumatice ale uretrei se asociază nemijlocit cu complicațiile locale ale acestor stricturi [1]. Spongiofibroza duce la obliterarea lumenului uretrei, cu obstrucția fluxului urinar [2]. Ulterior apar extravazarea urinei, cu formarea abceselor periuretrale, fistulelor urinare [3]. Prezența modificărilor inflamatorii cronice în porțiunile proximale și distale ale stricturilor explică cazurile de recidivă care apar după intervențiile chirurgicale, excizia și anastomoza termino-terminală [4].

**Material și metode.** Analizând modificările histopatologice la nivelul stricturii uretrei (112 pacienți), au fost determinate schimbări patologice în epiteliul uretral, stratul muscular, adventiția și glandele secretorii, în rețeaua vasculară, țesutul periuretral și modificări caracteristice tipului de infiltrat inflamator. Aceste modificări au fost cercetate în funcție de etiologia stricturii: stricturi posttraumatice – 64 de pacienți, stricturi iatrogene – 12 pacienți și stricturi postinflamatorii – 36 bolnavi.

### Rezultate și discuții.

Afectarea epiteliului a fost depistată în majoritatea absolută a cazurilor – în 100 din 112 cazuri (89,3%). Cel mai frecvent s-a întâlnit atrofia epiteliului uretral – 46 cazuri (41,1%). Atrofia epiteliului uretral semnificativ mai des s-a întâlnit în stricturile posttraumatice – la 36 bolnavi (56,3%) și cele iatrogene – în 5 cazuri (41,7%), în comparație cu stricturile postinflamatorii – la 5 pacienți (13,9%) ( $p < 0,01$ ). Descuamarea epiteliului uretral a fost depistată la 29 pacienți (25,9%), fiind mai des întâlnită la cei cu stricturi postinflamatorii – 15 cazuri (41,7%) versus stricturile posttraumatice – 12 (19,4%) cazuri și cele iatrogene – 2 cazuri (16,7%) ( $p < 0,01$ ). Metaplazia epiteliului ureteral tranzitoriu în cel pavimentos pluristratificat s-a întâlnit în 25 cazuri (22,3%). Metaplazia epiteliului uretral cel mai frecvent a fost depistată în stricturile postinflamatorii – 16 cazuri (44,4%), adică cu mult mai des decât în stricturile posttraumatice – 8 cazuri (12,5%) sau cele iatrogene – 1 caz (8,3%) ( $p < 0,01$ ) (tabelul 1).

Schimbări atrofice în tunica musculară a uretrei s-au înregistrat la 21 pacienți (18,8%). Incidența lor a

fost puțin mai înaltă la bolnavii cu stricturi iatrogene, ceea ce indică o evoluție mai îndelungată a maladiilor – 4 cazuri (33,3%) vs stricturile posttraumatice – 12 cazuri (18,8%) și cele postinflamatorii – 5 cazuri (13,9%). Fibroza tunicii musculare a fost determinată în majoritatea cazurilor – în 81 (72,3%). Această manifestare histopatologică mai frecvent s-a întâlnit la pacienții cu stricturi posttraumatice ale uretrei – 52 (81,3%) și a fost mai rară la cei cu stricturi postinflamatorii – 21 pacienți (58,3%) și cu stricturi iatrogene – 8 pacienți (66,7%) ( $p < 0,05$ ). Atrofia glandulară a fost determinată în 34 (30,4%) preparate histopatologice, fiind net mai frecventă la bolnavii cu stricturi posttraumatice ale uretrei – 25 (39,1%) și cu stricturi iatrogene – 4 cazuri (33,3%). Mai rar această manifestare s-a înregistrat la bolnavii cu stricturi postinflamatorii – 5 cazuri (13,9%). Hiperplazia glandulară s-a înregistrat la 29 (25,9%) pacienți, cu o predominare clară a bolnavilor cu stricturi uretrale postinflamatorii – 22 (61,1%) cazuri. În alte loturi astfel de modificări morfopatologice au fost mult mai rare – 6 (9,4%) cazuri la pacienții cu stricturi posttraumatice și 1 (8,3%) caz – la bolnavii cu stricturi iatrogene ( $p < 0,01$ ) (tabelul 1).

Hipersecreția glandulară reprezintă una dintre consecințele imediate ale hiperplaziei glandulare sau a unei iritații locale, cauzate de diferiți factori patogenici. Incidența ei în lotul studiat a fost de 35 (31,3%) cazuri. În funcție de terenul etiopatogenetic,

s-a stabilit o repartizare similară cu hiperplazia glandulară: stricturile posttraumatice – 8 (12,5%) cazuri, stricturile postinflamatorii – 26 (72,2%) ( $p < 0,01$ ) și cele postchirurgicale – 1 (8,3%) caz. Dilatarea glandulară a avut o incidență practic similară în toate formele de stricturi uretrale: posttraumatice – 14 cazuri (21,9%), postinflamatorii – 4 (11,1%) și iatrogene – 0 (0%), media pe lot fiind de 18 (16,1%) cazuri. Pseudochisturi s-au format la 14 pacienți (12,5%), fiind mai frecvente la cei cu stricturi posttraumatice – 11 (17,2%) cazuri și mai rare la cei cu stricturi postinflamatorii – 2 (5,6%) cazuri și iatrogene – 1 (8,3%) caz (tabelul 1).

Componența celulară a infiltratului inflamator a variat semnificativ în funcție de etiologia și etapa evolutivă a stricturii uretrale. Această manifestare morfopatologică a stricturii uretrale a fost una dominantă, fiind raportată la 107 din 112 (95,3%) pacienți. Infiltratul inflamator limfoplasmocitar s-a depistat la 62 (55,4%) pacienți, statistic semnificativ predominând la cei cu stricturi posttraumatice de uretră – 46 (71,9%) ( $p < 0,01$ ); și întâlnindu-se mai rar la bolnavii cu stricturi iatrogene – 7 (58,3%) ( $p < 0,05$ ) și mult mai rar – la cei cu stricturi postinflamatorii de uretră – 9 cazuri (25%). Situația „în oglindă” a fost determinată în cazul infiltratului leucocitar, raportat la 37 (33%) de bolnavi: mai rar s-a determinat la pacienții cu stricturi posttraumatice și iatrogene de uretră – 9 (14,1%) și, respectiv, 2 (16,7%) cazuri. Infiltratul le-

Tabelul 1

**Modificările morfopatologice  
în funcție de varianta etiopatogenetică a stricturii uretrale**

Modificările morfopatologice		Total nr=112	SU posttraumatice nr = 64	SU postinflamatorii nr = 36	SU iatrogene nr = 12
Epiteliul	Descuamare	29 (25,9%)	12 (19,4%)	15 (41,7%)	2 (16,7%)
	Atrofie	46 (41,1%)	36 (56,3%)	5 (13,9%)	5 (41,7%)
	Metaplazie	25 (22,3%)	8 (12,5%)	16 (44,4%)	1 (8,3%)
Stratul muscular, fibros și glandele secretorii	Atrofie	21 (18,8%)	12 (18,8%)	5 (13,9%)	4 (33,3%)
	Fibroză	81 (72,3%)	52 (81,3%)	21 (58,3%)	8 (66,7%)
	Atrofia glandulară	34 (30,4%)	25 (39,1%)	5 (13,9%)	4 (33,3%)
	Hiperplazie glandulară	29 (25,9%)	6 (9,4%)	22 (61,1%)	1 (8,3%)
	Dilatarea glandulară	18 (16,1%)	14 (21,9%)	4 (11,1%)	0 (0%)
	Hipersecreție	35 (31,3%)	8 (12,5%)	26 (72,2%)	1 (8,3%)
	Pseudochisturi	14 (12,5%)	11 (17,2%)	2 (5,6%)	1 (8,3%)

Notă: ponderea diferitelor manifestări histopatologice este calculată pentru fiecare categorie aparte (total, în stricturile posttraumatice, postinflamatorii, iatrogene).

ucocitar s-a depistat foarte frecvent la nivelul stricturilor postinflamatorii – în 26 (72,2%) de cazuri. Mult mai rare au fost cazurile de infiltrat cu component gigantocelular – 4 (3,6%) cazuri: 3 (4,7%) cazuri din stricturile posttraumatice și un caz (8,3%) din cele iatrogene; de infiltrat granulomatos – 4 (3,6%) cazuri, în toate cazurile întâlnit în stricturile posttraumatice. Infiltratul granulomatos și cel gigantocelular nu au fost depistate în stricturile postinflamatorii, dar diferența dintre grupele etiopatogenetice nu este statistic semnificativă (tabelul 2).

Conform localizării infiltratului inflamator în strictura uretrală, el a fost uretral, periuretral, perivascular și în regiunea suturilor (au fost cazuri de afectare simultană a mai multor structuri histologice). Cea mai frecventă localizare a fost la nivelul uretrei lezate (infiltrat uretral) – 77 (68,8%) cazuri. O incidență înaltă s-a înregistrat la nivelul stricturilor postinflamatorii – 32 (88,9%), fiind net superioară cifrelor înregistrate în stricturile posttraumatice – 36 (56,3%) ( $p < 0,05$ ) cazuri și în cele iatrogene – 9 (75%) cazuri. Și infiltratul periuretral a fost depistat destul de frecvent – 73 (65,2%) cazuri, îndeosebi în stricturile posttraumatice – 54 (84,4%) cazuri ( $p < 0,05$ ), mai rar – în alte forme etiopatogenetice: în stricturile postinflamatorii – 15 (41,7%) cazuri și în stricturile iatrogene – 4 (33,3%). Infiltrat inflamator în regiunea suturilor

s-a determinat, evident, numai la pacienții cu stricturi iatrogene, dar cu o incidență sporită – 10 (8,9%) cazuri. Infiltrat inflamator perivascular, fiind în general mai rar ca alte variante (35 sau 31,3% cazuri), a fost semnificativ mai frecvent determinat în preparatele stricturilor postinflamatorii – 24 (66,7%) bolnavi, în comparație cu stricturile posttraumatice și iatrogene, unde incidența raportată a fost 10 cazuri (15,6%) și 1 (8,3%) caz respectiv ( $p < 0,01$ ) (tabelul 2).

Determinările vasculare la nivelul porțiunii stricturate au cuprins: intumescență mucoidă a peretelui arterial, vasculită proliferativă, obliterarea lumenului arterial și stază venoasă. Intumescența mucoidă a fost înregistrată în 35 (31,3%) cazuri, fiind mai frecventă în stricturile postinflamatorii – 24 cazuri (66,7%) ( $p < 0,01$ ), mai rară – în stricturile posttraumatice – 10 (15,6%) și cele iatrogene – un caz (8,3%). Vasculita proliferativă s-a înregistrat la 27 (24,1%) pacienți, din nou mai des la cei cu stricturi postinflamatorii – 18 (50%) cazuri, în comparație cu stricturile posttraumatice – 8 (12,5%) și cele iatrogene – 1 (8,3%) caz. Obliterarea lumenului s-a depistat relativ rar – în 19 (17%) cazuri, cu repartizare practic egală printre grupele studiate: 12 (18,8%) cazuri – în stricturile posttraumatice, 6 (16,7%) cazuri – în stricturile postinflamatorii și un caz (8,3%) – în stricturile iatrogene. Staza venoasă a fost depistată mai frecvent – în 61

Tabelul 2

**Modificările morfopatologice  
în funcție de varianta etiopatogenetică a stricturii uretrale (continuare)**

Modificările morfopatologice		Total nr=112	SU posttraumatice nr = 64	SU postinflamatorii nr = 36	SU iatrogene nr = 12
Infiltratul inflamator	Limfoplasmo-citar	62 (55,4%)	46 (71,9%)	9 (25%)	7 (58,3%)
	Leucocitar	37 (33%)	9 (14,1%)	26 (72,2%)	2 (16,7%)
	Cu component gigantocelular	4 (3,6%)	3 (4,7%)	0 (0%)	1 (8,3%)
	Granulomatos	4 (3,6%)	4 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Uretral	77 (68,8%)	36 (56,3%)	32 (88,9%)	9 (75%)
	Periuretral	73 (65,2%)	54 (84,4%)	15 (41,7%)	4 (33,3%)
	În regiunea suturilor	10 (8,9%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (83,3%)
	Perivascular	35 (31,3%)	10 (15,6%)	24 (66,7%)	1 (8,3%)
Vasele	Vasculită proliferativă	27 (24,1%)	8 (12,5%)	18 (50%)	1 (8,3%)
	Intumescență mucoidă	35 (31,3%)	10 (15,6%)	24 (66,7%)	1 (8,3%)
	Obliterarea lumenului arterial	19 (17%)	12 (18,8%)	6 (16,7%)	1 (8,3%)
	Stază venoasă	61 (54,5%)	25 (39,1%)	32 (88,9%)	4 (33,3%)
Țesutul interstițial	Fibroză periuretrală	75 (67%)	58 (90,6%)	11 (30,6%)	6 (50%)
	Fibroza stromei	62 (55,4%)	41 (64,1%)	12 (33,3%)	9 (75%)

*Noiă:* ponderea diferitelor manifestări histopatologice este calculată pentru fiecare categorie aparte (total, în stricturile posttraumatice, postinflamatorii, iatrogene).

(54,5%) cazuri: 25 (39,1%) în stricturile posttraumatice, 32 (88,9%) în stricturile postinflamatorii și 4 (33,3%) cazuri în stricturile iatrogene (tabelul 2).

Modificările patologice din țesutul interstițial s-au manifestat prin 2 variante: fibroză periuretrală, localizată preponderent în regiunea stricturii, și fibroza stromei, ce caracterizează o reacție mai generalizată la acțiunea factorului etiologic. Fibroza periuretrală s-a întâlnit la 75 (67%) pacienți, cu predilecție la cei cu stricturi posttraumatice – 58 (90,6%) pacienți, mai rar la bolnavii cu stricturi postinflamatorii – în 11 (30,6%) cazuri ( $p < 0,01$ ) și cu stricturi iatrogene – în 6 (50%) cazuri ( $p < 0,05$ ). Incidența fibrozei stromale a fost puțin mai redusă – 62 (55,4%) cazuri, asociindu-se mai frecvent cu stricturi posttraumatice – 41 (64,1%) cazuri, versus cele postinflamatorii – 12 (33,3%) ( $p < 0,05$ ) și cele iatrogene – 9 (75%) cazuri (fără nici o diferență statistic veridică) (tabelul 2).

**Concluzii.** Stricturile postinflamatorii se caracterizează prin prezența inflamației mai active, preponderent localizate la nivelul uretrei propriu-zise, predominarea infiltratului leucocitar și fibroză locală mai puțin pronunțată. În stricturile posttraumatice și iatrogene predomină infiltratul limfoplasmocitar, cu răspândirea periuretrală a procesului patologic. Chiar la pacienții clinic stabili în majoritatea cazurilor s-a depistat un proces inflamator local „mut”.

#### Bibliografie selectivă

1. Singh M., Blandy J. *The pathology of urethral stricture*. In: J. Urol., 1976, 115, p. 673–676.
2. Baskin L. et al. *Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue*. In: J. Urol., 1993, 150, p. 642–647.
3. Mundy A., Andrich D. *Urethral strictures*. In: B.J.U. Int., 2011, Jan., 107(1), p. 6–26.
4. Ngugi P. *Urethral stricture disease*. In: East Afr. Med. J., 2009, Jan., 86(1), p. 1–2.

#### Rezumat

A fost efectuat un studiu al modificărilor histopatologice în preparatele stricturilor uretrale dobândite a 112 pacienți. Conform etiologiei, aceste cazuri s-au clasificat în stricturi posttraumatice (64 de pacienți), iatrogene (12 pacienți) și postinflamatorii (36 de pacienți). În stricturile postinflamatorii a predominat infiltratul leucocitar și fibroza locală mai puțin pronunțată, localizate cu predominare la nivelul uretrei, iar în stricturile posttraumatice și iatrogene predomină infiltratul limfoplasmocitar, cu răspândirea periuretrală a procesului patologic.

#### Summary

There was performed the study of histopathological modifications in urethral strictures' pathological samples

of 112 patients. Etiological classification included posttraumatic strictures (64 patients), iatrogenic (12 patients) and postinflammatory (36 patients) ones. In case of postinflammatory strictures predominated leucocytic infiltration and mild local fibrosis, localized in urethra, although in posttraumatic and iatrogenic strictures dominated lymphoplasmatic infiltration, moderate-to-severe local fibrosis and periurethral distribution of pathologic process.

#### Резюме

Было выполнено исследование патоморфологических изменений в гистологических препаратах 112 пациентов с приобретёнными стриктурами уретры. Согласно этиологии, приобретённые стриктуры классифицировались на посттравматические (64 пациентов), ятрогенные (12 пациентов) и послевоспалительные (36 пациентов). В случае послевоспалительных стриктур преобладал лейкоцитарный инфильтрат и был характерен менее выраженный местный фиброз, локализованные преимущественно в уретре, а в случае посттравматических и ятрогенных стриктур доминировал лимфоплазматический инфильтрат с распространённым периуретральным поражением.

## MODIFICĂRILE CONSTANTELOR BIOLOGICE DUPĂ TRATAMENTUL DESCHIS AL CHISTULUI RENAL SIMPLU

**Dorin Tănase**, doctorand, medic-urolog  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Tabloul clinic al chistului renal simplu este reprezentat de cele mai multe ori prin sindromul dolo, formațiune de volum palpabilă și prezența tensiunii arteriale. Deseori chisturile pot duce la perturbarea urodinamicii și formarea de calculi renali. Manifestările biologice ale chistului renal simplu includ piurie, hematurie și proteinurie. La o parte din pacienți este prezent sindromul anemic [1, 2]. Aceste modificări biologice sunt cauzate, în special, de inflamația chistului renal, deoarece supurația și dezvoltarea cancerului în interiorul lui sunt complicații rare [3]. În acest context, este important de menționat că sunt descrise cazuri de instalare a insuficienței renale cronice la acești pacienți [4, 5]. În același timp, există un număr limitat de studii care descriu modificările dinamice ale acestor indici biologici.

**Material și metode.** Pe parcursul anilor 2006–



2010, în secția de urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican 194 de pacienți au fost supuși tratamentului chirurgical deschis al chistului renal simplu. S-a înregistrat următoarea componență-gender a pacienților examinați: 124 (63,92%) femei și 70 (32,08%) bărbați, cu intervalul de vârstă între 17 și 77 de ani, vârsta medie fiind  $53,48 \pm 0,77$  de ani. Efectul intervenției chirurgicale asupra parametrilor biologici a fost determinat la distanță de 3 și de 12 luni după intervenția chirurgicală de corecție, fiind apreciate prezența anemiei, piuriei, hematuriei, proteinuriei și gradul bolii cronice de rinichi, în comparație cu valorile inițiale.

**Rezultate și discuții.** Modificările mediilor de hemoglobină și de eritrocite nu au fost statistic veridice la distanță de 3 luni, în comparație cu valorile inițiale ( $p < 0,05$ ). Nivelul de hemoglobină inițial a fost  $135,11 \pm 1,13$  g/l, cu variațiile de la 87 g/l până la 186 g/l și mediana 134 g/l, iar peste 3 luni –  $136,41 \pm 0,81$  mm Hg, cu oscilațiile de la 114 până la 150 g/l și mediana 138 g/l. Numărul de eritrocite inițial a fost  $4,531 \pm 0,039 \times 10^{12}/l$ , cu variații de la  $2,75 \times 10^{12}/l$  până la  $6,3 \times 10^{12}/l$  și mediana  $4,5 \times 10^{12}/l$ , iar peste 3 luni –  $4,530 \pm 0,054 \times 10^{12}/l$ , cu variații de la  $3,5 \times 10^{12}/l$  până la  $7,0 \times 10^{12}/l$  și mediana  $4,50 \times 10^{12}/l$ . Peste 3 luni după intervenția chirurgicală modificarea numărului de eritrocite a fost  $-0,072 \pm 0,076 \times 10^{12}/l$ , iar a concentrației de hemoglobină –  $2,53 \pm 1,81$  g/l (80 de pacienți). Ca și în cazul puncției ecoghidate, după o corecție deschisă la fel menționăm o reducere semnificativă la distanță de 3 luni a varietății concentrației hemoglobinei după tratamentul aplicat.

Peste 12 luni după puncția ecoghidată a chistului renal simplu concentrația medie a hemoglobinei a fost  $131,54 \pm 0,84$  g/l, cu oscilații de la 112 până la 152 g/l și mediana 130 g/l (112 pacienți). Concentrația medie de hemoglobină a scăzut în medie cu  $0,94 \pm 1,30$  g/l. Numărul mediu de eritrocite a atins cifra de  $4,370 \pm 0,039 \times 10^{12}/l$ , cu variații de la  $3,5 \times 10^{12}/l$  până la  $5,2 \times 10^{12}/l$  și mediana  $4,40 \times 10^{12}/l$ . A fost înregistrată o reducere a numărului de eritrocite în medie cu  $0,117 \pm 0,057 \times 10^{12}/l$ . Din 194 de pacienți examinați, care au fost supuși operației deschise pentru înlăturarea chistului renal simplu, au avut anemie gr. I 16 (8,25%) bolnavi, gr. II – 1 (0,52%), nu au avut anemie 159 (81,96%) pacienți și în 18 (9,28%) cazuri au fost înregistrate valori sporite ale hemoglobinei ( $>145$  g/l la femei și  $>160$  g/l la bărbați).

Peste 3 luni, la 78 din 80 (97,50%) pacienți analizați am depistat valori normale ale hemoglobinei. Numai la câte 1 (1,25%) bolnav au persistat valori sporite/reduce ale hemoglobinei. Valorile hemoglobinei s-au normalizat la 16 pacienți: la 11 (13,75%) bolnavi au crescut până la normă și la 5 (6,25%) aceste valori s-au redus până la normă. Referitor la dinamica

concentrației de hemoglobină (mai mult de 5 g/l în comparație cu valorile inițiale), peste 3 luni după tratament al chistului renal simplu am înregistrat următoarele modificări: concentrația hemoglobinei a rămas cvasiconstantă la 28 (35%) pacienți, la 29 (36,2%) această concentrație s-a redus și la 23 (28,8%) bolnavi nivelul hemoglobinei a crescut. La distanță de 12 luni anemia de gradul I a persistat la 7 (6,25%) din cei 112 pacienți investigați. Nivelul hemoglobinei a crescut peste 5 g/l la 36 (32,14%) bolnavi și s-a redus cu peste 5 g/l la 41 (36,61%). Valorile hemoglobinei au rămas aproape constante la 35 (31,25%) bolnavi.

Numărul leucocitelor a scăzut statistic semnificativ peste 3 luni după intervenția chirurgicală deschisă, în comparație cu valorile inițiale:  $6,28 \pm 0,17 \times 10^9/l$ , cu variații de la  $3,40 \times 10^9/l$  până la  $30,30 \times 10^9/l$  și mediana  $6,00 \times 10^9/l$  versus  $5,74 \pm 0,11 \times 10^9/l$ , cu variații de la  $3,60 \times 10^9/l$  până la  $9,00 \times 10^9/l$  și mediana –  $6,00 \times 10^9/l$  ( $p < 0,01$ ). La 3 luni numărul leucocitelor în sângele periferic s-a redus în medie cu  $0,64 \pm 0,20 \times 10^9/l$ , în comparație cu valorile inițiale. Procentul neutrofilelor nesegmentate a fost inițial  $1,92 \pm 0,16\%$ , cu variații de la 0% până la 15% și mediana 1%. Peste 3 luni după operația deschisă asupra chistului renal simplu, procentul neutrofilelor s-a redus până la valorile medii de  $1,03 \pm 0,11\%$  ( $p < 0,05$ ), cu variații de la 0% până la 6% și mediana 1%. La 80 de pacienți studiați, peste 3 luni după intervenție a fost înregistrată reducerea procentului de neutrofile cu  $1,01 \pm 0,24\%$ .

Viteza de sedimentare a hematiilor a urmat aceeași evoluție. Inițial valorile medii au fost  $11,58 \pm 0,85$  mm/oră, cu oscilații de la 1 mm/oră până la 58 mm/oră și mediana 7 mm/oră. Peste 3 luni VSH medie a fost  $3,85 \pm 0,18$  mm/oră ( $p < 0,01$ ), cu oscilații de la 1 mm/oră până la 10 mm/oră și mediana 4 mm/oră. În general, valorile medii ale VSH au scăzut cu  $7,49 \pm 1,31$  mm/oră la distanța de 3 luni (80 de pacienți), în comparație cu valorile inițiale. La distanța de 12 luni după intervenția chirurgicală deschisă, numărul mediu de leucocite în hemoleucogramă a fost  $5,61 \pm 0,09 \times 10^9/l$ , variind de la  $3 \times 10^9/l$  până la  $8 \times 10^9/l$ , cu mediana  $6 \times 10^9/l$ . Timp de 12 luni numărul de leucocite s-a redus în medie cu  $0,62 \pm 0,26 \times 10^9/l$ . Procentul neutrofilelor nesegmentate a fost  $1,15 \pm 0,09\%$ , oscilând de la 0% până la 5%, cu mediana 1%. Acest indice s-a redus în dinamică cu  $0,68 \pm 0,22\%$ . Valorile medii ale vitezei de sedimentare a hematiilor la 12 luni după operație au constituit  $4,09 \pm 0,15$  mm/oră, cu variații de la 1 mm/oră până la 10 mm/oră și mediana de 4 mm/oră. Scăderea evolutivă a VSH a fost în medie  $7,78 \pm 1,13$  mm/oră.

Inițial la marea majoritate a pacienților (169 sau 87,11%) a fost înregistrat un număr normal al leucocitelor în sânge, leucopenia a fost depistată la 15

(7,73%) și leucocitoza – la 10 (5,15%) pacienți. Prezența sindromului inflamator generalizat, manifestat prin deviere spre stângă într-o formulă leucocitară, leucocitoză sau majorarea vitezei de sedimentare a leucocitelor s-a atestat la 56 (28,87%) din cei 194 pacienți investigați (vezi figura). La distanță de 3 luni după operația deschisă a chistului renal simplu, sindromul inflamator general a dispărut la toți pacienții ( $p < 0,01$ ). Peste 3 luni după operație, VSH a scăzut cu mai mult de 10 mm/oră la 20 (25%) din 80 de pacienți, la alții aceste modificări au fost mai puțin semnificative. La nici un pacient nu a fost înregistrată creșterea VSH cu mai mult de 10 mm/oră. Peste 12 luni după intervenția chirurgicală deschisă, VSH s-a diminuat cu peste 10 mm/oră la 28 (25%) din 112 bolnavi examinați. Semne ale sindromului inflamator general nu au fost înregistrate la nici un pacient ( $p < 0,01$ ).

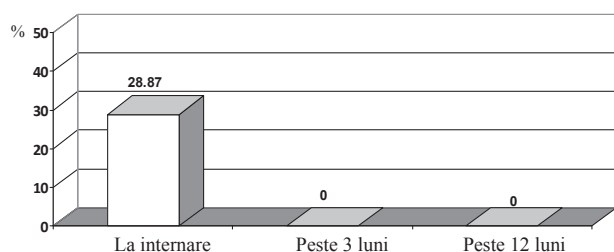


Figura 1. Evoluția postoperatorie a sindromului inflamator.

Studiul efectuat a demonstrat modificări dinamice în analiza generală de urină. Proteinuria inițial a fost  $0,014 \pm 0,005$  g/l, cu variațiile de la 0 g/l până la 0,62 g/l și mediana 0 g/l. Peste 3 luni am înregistrat valori medii de  $0,013 \pm 0,013$  g/l ( $p > 0,05$ ), cu variații de la 0 până la 1 g/l și cu mediana 0 g/l. Proteinuria a scăzut în medie cu  $0,008 \pm 0,013$  g/l (80 de pacienți). Proteinuria medie la 12 luni după operație (112 de pacienți) a fost  $0,018 \pm 0,018$  g/l, variind de la 0 g/l până la 2 g/l cu mediana 0 g/l. Macroproteinuria s-a păstrat la un bolnav.

Proteinuria inițial a fost depistată la 16 persoane: în 14 (7,22%) cazuri – microproteinuria și în 2 (1,03%) cazuri – macroproteinuria. Peste 3 luni după tratamentul aplicat, microproteinurie și macroproteinurie au fost înregistrate la câte un pacient din 80. La 12 luni după intervenția chirurgicală, macroproteinuria a fost diagnosticată la un bolnav.

Leucocituria a fost inițial  $8,85 \pm 1,19$  celule în câmpul de vedere, cu variații de la 0 până la 100 de celule în câmpul de vedere și mediana 3 celule. La distanță de 3 luni, numărul mediu de leucocite în urină a fost  $1,51 \pm 0,11$  celule în câmpul de vedere ( $p < 0,05$ ), cu variații de la 0 până la 4 celule în câmpul de vedere și mediana 2 celule în câmpul de vedere. Astfel, la distanță de 3 luni leucocituria a scăzut cu  $6,13 \pm 1,68$

celule în câmpul de vedere. La 12 luni s-au păstrat valorile reduse ale leucocituriei –  $1,53 \pm 0,08$  celule în câmpul de vedere, care a variat de la 0 până la 5 celule în câmpul de vedere cu media egală cu 2 celule. Reducerea leucocituriei a fost în medie cu  $8,27 \pm 1,65$  celule. Piuria inițial a fost diagnosticată la 60 (30,93%) pacienți, iar la distanța de 3 luni după actul chirurgical la nici unul dintre cei 80 de pacienți analizați. Peste 12 luni după tratament piuria nu a fost depistată la nici un pacient din cei supuși evaluării dinamice (în total 112 bolnavi).

Eritrocituria a fost inițial  $4,02 \pm 1,17$  celule în câmpul de vedere, cu variații de la 0 până la 100 de celule în câmpul de vedere și mediana – 0 celule în câmpul de vedere (194 de pacienți). La distanță de 3 luni, numărul mediu de eritrocite în urină a fost  $0,31 \pm 0,08$  celule în câmpul de vedere ( $p < 0,05$ ), cu variațiile de la 0 până la 4 celule în câmpul de vedere și mediana – 0 celule în câmpul de vedere (80 de pacienți). Astfel, la distanța de 3 luni eritrocituria a scăzut cu  $1,11 \pm 0,56$  celule în câmpul de vedere. La 12 luni valorile medii ale eritrocituriei au fost  $0,27 \pm 0,06$  celule în câmpul de vedere, cu variații de la 0 până la 4 celule în câmpul de vedere și mediana – 0 celule în câmpul de vedere (112 pacienți).

Hematuria înainte de operație a fost absentă la 163 (84,02%) pacienți, la 26 (13,04%) a fost diagnosticată microhematurie și la 5 pacienți (2,58%) – macrohematuria. Peste 3 luni hematuria lipsea la 78 din 80 (97,5%) de pacienți, la 2 bolnavi s-a păstrat microhematurie. La alți 112 pacienți, evaluați peste 12 luni după operație deschisă, microhematuria a fost diagnosticată numai într-un singur caz (0,89%), la restul pacienților nu au fost înregistrate devieri de la normă.

Concentrația inițială a creatininei în sânge a fost  $82,25 \pm 1,18$   $\mu\text{mol/l}$ , cu variații de la 51,4  $\mu\text{mol/l}$  până la 161,2  $\mu\text{mol/l}$  și mediana 78,9  $\mu\text{mol/l}$ . La distanța de 3 luni, valorile creatinemiei au fost  $80,66 \pm 0,92$   $\mu\text{mol/l}$ , cu variații de la 63,5  $\mu\text{mol/l}$  până la 100,5  $\mu\text{mol/l}$  și mediana 79,90  $\mu\text{mol/l}$ . La 80 de pacienți, analizați peste 3 luni după intervenția chirurgicală, am apreciat o scădere clinic nesemnificativă a creatininemiei, în medie cu  $0,99 \pm 1,44$   $\mu\text{mol/l}$ . Peste 12 luni după tratamentul aplicat, valorile medii ale creatininemiei au fost  $80,38 \pm 0,81$   $\mu\text{mol/l}$ , variații de la 62  $\mu\text{mol/l}$  până la 102  $\mu\text{mol/l}$  și mediana – 79,1  $\mu\text{mol/l}$ . În comparație cu valorile inițiale ale creatininei în sânge la acești 112 de pacienți, concentrația ei a scăzut cu  $2,38 \pm 1,61$   $\mu\text{mol/l}$ .

Înainte de intervenția chirurgicală boala cronică de rinichi st. I a fost înregistrată la 128 (65,98%), BCR st. II – la 58 (29,90%) și BCR st. III – la 8 (4,12%). Analiza rezultatelor la pacienții cu chist renal simplu

operați deschis, la distanța de 3 luni a demonstrat că valorile filtrației glomerulare, care corespund BCR st. I, au fost prezente la 63 (78,75%) pacienți și BCR st. II – la 17 (21,25%) bolnavi. Analiza dinamicii filtrației glomerulare a arătat că la 14 (17,5%) pacienți BCR s-a diminuat cu un stadiu, la 1 (1,25%) – cu 3 stadii, la 59 (73,75%) a rămas neschimbată și în 6 (7,5%) cazuri a avansat cu un stadiu. Am înregistrat următoarea repartizare conform stadiului de BCR la 112 de pacienți evaluați la distanță de 12 luni după actul chirurgical: 75 (66,96%) bolnavi au avut valorile filtrației glomerulare corespunzătoare BCR st. I, iar BCR st. II a fost înregistrată la 37 (33,04%) pacienți. Reducerea BCR cu 2 stadii a fost depistată la 1 (0,89%) pacienți, cu un stadiu – la 24 (21,43%), iar creșterea cu un stadiu – la 17 (15,18%) bolnavi. La 70 (62,50%) pacienți stadiul BCR a rămas neschimbat. Astfel, putem conchide că stadiul BCR rămâne practic constant după operația deschisă asupra chistului renal simplu, cu excepția unor pacienți cu BCR st. III înainte de operație.

**Concluzii.** În urma tratamentului efectuat, s-au ameliorat mai multe manifestări ale chistului renal simplu, inclusiv: semnele sindromului inflamator general (absența devierii spre stânga, leucocitozei și a valorilor crescute ale VSH), valorile de hemoglobină, s-a redus frecvența de proteinurie, hematurie și piurie la pacienții care au avut aceste fenomene patologice înainte de intervenția chirurgicală. Evoluția pozitivă se păstrează și la distanța de 12 luni. Gradul de BCR se ameliorează, în special, la pacienții cu BCR st. III KDOQI (2002).

#### Bibliografie selectivă

1. Neynard J., Mark S., Turner K. *Laparoscopic excision of renal cysts*. In: Urological surgery, 2006, Oxford, p. 336-338.
2. Kang Y., Gupta M. *The benefits of endoscopic management of symptomatic renal cysts*. In: Contemporary urology, 2001.
3. Bosniak M. A. *The use of Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors*. In: J. Urol., 1997, vol. 157, p. 1852.
4. Tagano E., Mcaninch J. *Simple renal cysts*. In: Smith's General Urology, 2004, p. 563-568.
5. Лопаткин Н.А. *Простая киста почки*. В: Руководство по урологии, 1998, Москва, Россия, p. 183-188.

#### Rezumat

Studiul prospectiv timp de un an pe 194 de pacienți cu chist renal simplu, operați prin chistectomie deschisă, a demonstrat că în perioada postoperatorie are loc o reducere semnificativă a sindromului inflamator (de la 30% până la 0%), valorile hemoglobinei se normalizează, se înregist-

trează reducerea leucocituriei, eritrocituriei și proteinuriei. Dinamica pozitivă se observă la distanță de 3 luni și se menține peste 12 luni după operație. Persistența modificărilor patologice menționate în perioada postoperatorie solicită excluderea eventualelor patologii asociate.

#### Summary

The one year open-labeled prospective study on 194 patients with simple kidney cysts has shown that open cystectomy provides a significant reduction of the inflammatory syndrome (from cca 30% till 0%), hemoglobine values normalization as well as lower rates of leucocyturia, erythrocyteuria and proteinuria. Positive dynamics is observed at 3 months' distance and maintained 12 months after the operation. In patients with continuing presence of such pathological modifications one should exclude associated pathology.

#### Резюме

Одногодное проспективное исследование 194 пациентов с простыми кистами почки показало, что открытая кистэктомия приводит к значительному снижению частоты воспалительного синдрома (от 30% до 0%), нормализации концентрации гемоглобина, снижению частоты лейкоцитурии, эритроцитурии и протеинурии. Положительная динамика наблюдалась через 3 месяца и осталась через 12 месяцев после операции. У пациентов, у которых продолжают присутствовать вышеперечисленные патологические изменения в постоперационном периоде, следует исключить сопутствующую патологию.

## MODIFICĂRILE TENSIUNII ARTERIALE ÎN URMA TRATAMENTULUI DESCHIS AL CHISTULUI RENAL SIMPLU

*Dorin Tănase*, doctorand, medic-urolog  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** La majoritatea pacienților chistul renal simplu este asimptomatic sau oligosimptomatic și este determinat ocazional la examenul ultrasonografic [1]. La pacienții care se adresează la medic chistul renal simplu, de obicei, se manifestă prin sindrom algic, hipertensiune arterială, infecții urinare și sindrom astenic [2]. Hipertensiunea arterială reprezintă practic unica complicație care este asociată cu rata sporită de mortalitate [3, 4].

**Material și metode.** Tratamentul chirurgical deschis a fost mai des aplicat la pacienții cu mai multe



chisturi și chisturi policavitare, fiind aplicat la 194 de pacienți, ceea ce constituie 69,29% din totalul bolnavilor cu chisturi renale simple, tratați chirurgical între anii 2006–2010 în IMSP Spitalul Clinic Republican. Vârsta pacienților operați a variat de la 17 până la 77 de ani, cu media  $53,48 \pm 0,77$  de ani. Lotul studiat include 124 (63,92%) femei și 70 (32,08%) bărbați. Am evaluat dinamic efectul intervenției chirurgicale deschise asupra tensiunii arteriale (dinamica valorilor tensiunii arteriale sistolice, diastolice, pulsatile, medii) la momentul externării și peste 3 și 12 luni.

**Rezultate și discuții.** Tensiunea arterială (TA) sistolică la 194 pacienți operați deschis pentru înlăturarea chistului renal simplu a fost la momentul internării în medie  $133,27 \pm 1,44$  mm Hg, variind de la 90 până la 250 mm Hg (mediana – 130 mm Hg). TA diastolică a fost  $84,56 \pm 0,69$  mm Hg, oscilând de la 50 până la 120 mm Hg și cu mediana de 80 mm Hg. TA pulsatilă a fost în medie  $48,71 \pm 1,10$  mm Hg, cu oscilații de la 20 până la 150 mm Hg și cu mediana de 40 mm Hg. TA medie, care reprezintă presiunea de lucru în sistemul arterial, a fost în medie  $100,80 \pm 0,86$ , cu oscilații de la 66,67 mm Hg până la 153,33 mm Hg și mediana egală cu 103,33 mm Hg. Pacienții la internare au fost calificați: fără HTA – 85 (43,81%), HTA gr. I – 76 (39,18%), HTA gr. II – 21 (10,82%), HTA gr. III – 7 (3,61%) și HTA sistolică – 5 (2,58%) bolnavi.

La momentul externării a fost determinată o reducere statistic semnificativă a valorilor tensionale. TA sistolică la externare s-a coborât până la valorile medii de  $124,82 \pm 0,69$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), fiind în limitele între 90 și 170 mm Hg și având mediana de 125 mm Hg. TA sistolică la momentul externării s-a coborât la 99 (51,03%), s-a majorat la 6 (3,09%) pacienți și a rămas neschimbată la 89 (45,88%) pacienți. TA diastolică la externare a fost  $81,73 \pm 0,57$  mm Hg, variind de la 60 până la 100 mm Hg și având mediana 80 mm Hg. Reducerea TA diastolice a fost înregistrată la 58 (29,90%) bolnavi, creșterea – la 14 (7,22%). TA diastolică a rămas neschimbată la 122 (62,89%) pacienți. TA medie la externare a fost  $96,09 \pm 0,56$  mm Hg ( $p < 0,01$  în comparație cu valorile inițiale), cu variații de la 70,00 până la 116,67 mm Hg și mediana de 93,33 mm Hg. Am înregistrat reducerea TA medii la marea majoritate a pacienților operați – 103 (53,09%). TA medie și-a păstrat valorile preoperatorii la 78 (40,21%) și a crescut la 13 (6,70%) pacienți. De asemenea, statistic semnificativ a scăzut și TA pulsatilă, până la valori medii de  $43,09 \pm 0,51$  mm Hg ( $p < 0,01$ ), variind de la 30 până la 90 mm Hg, mediana fiind 40 mm Hg. Ponderea bolnavilor cu scădere a TA pulsatile a constituit 76 (39,18%), valorile ei au crescut la 22 (11,34%) și au rămas constante la 96 (49,28%) pacienți operați deschis.

Astfel, în rezultatul corecției chirurgicale a chistului renal simplu, la momentul externării pacientului din spital a fost obținută reducerea TA sistolice în medie cu  $8,45 \pm 1,04$  mm Hg, diminuarea TA diastolice cu  $2,84 \pm 0,51$  mm Hg, TA medii – cu  $4,71 \pm 0,58$  mm Hg și TA pulsatile – cu  $5,62 \pm 0,97$  mm Hg. Modificările tensionale au condiționat majorarea statistic semnificativă a numărului de pacienți fără HTA până la 121 (62,37% versus 43,81%,  $p < 0,05$ ). Numărul pacienților cu HTA gr. I a ajuns la 65 (33,51%) și numărul celor cu HTA gr. II – la numai 5 (2,58%) persoane. Pacienți cu valorile tensionale compatibile cu diagnosticul de HTA gr. III nu au fost înregistrați la momentul externării. La 3 (1,55%) bolnavi s-a păstrat HTA sistolică. Astfel, chiar la momentul externării, ponderea pacienților cu HTA gr. II și III s-a coborât de la 14,43% până la 2,58% pacienți ( $p < 0,05$ ). Analiza efectuată a demonstrat că la momentul externării HTA s-a redus cu 2 grade la 8 (4,12%) pacienți, cu un grad – la 50 (25,77%). Gradul HTA a crescut cu un grad la 2 (1,03%) bolnavi operați. La 130 (67,01%) pacienți gradul HTA (sau absența ei) a rămas constant. Putem conchide că la peste 30% din pacienți se observă efectul benefic al intervenției chirurgicale chiar la momentul externării din spital.

La distanță de 3 luni am examinat 80 de pacienți. Valorile medii ale TA sistolice au fost  $127,25 \pm 0,91$  mm Hg, variațiile fiind de la 110 până la 150 mm Hg, mediana – 130 mm Hg. TA sistolică s-a coborât, în comparație cu valorile inițiale, cu  $6,94 \pm 1,70$  mm Hg ( $p < 0,05$ ), iar comparativ cu valorile tensionale post-operatorii a crescut cu  $1,75 \pm 0,77$  mm Hg. Astfel, putem conchide că la distanța de 3 luni după operația deschisă pe chistul renal simplu valorile TA sistolice s-au stabilizat la un nivel redus în comparație cu cel inițial. TA diastolică la distanța de 3 luni a fost în medie de  $81,75 \pm 0,58$  mm Hg, cu variații de la 70 până la 90 mm Hg și mediana de 80 mm Hg (similară celei la externare și mai joasă în comparație cu situația la internare). TA diastolică s-a redus cu  $3,38 \pm 0,94$  mm Hg ( $p < 0,05$ ), în comparație cu valorile inițiale, și cu  $0,81 \pm 0,70$  mm Hg în comparație cu valorile la externare. Putem menționa că reducerea valorilor TA diastolice, care a debutat după intervenția chirurgicală deschisă, a continuat și în dinamică, rămânând la distanță de peste 3 luni după tratament statistic semnificativă. Valorile medii ale TA medii peste 3 luni au atins cifra de  $96,92 \pm 0,61$  mm Hg, cu variații de la 83,33 până la 110,00 mm Hg și mediana 96,67 mm Hg (mai mică în comparație cu valorile preoperatorii, dar nu cu cele postoperatorii). În general, a fost înregistrată scăderea valorilor TA medii cu  $4,56 \pm 1,04$  mm Hg ( $p < 0,05$ ) comparativ cu valorile tensionale inițiale și o majorare statistic ne semnificativă cu  $0,04 \pm 0,63$



mm Hg versus valorile TA medii postoperatorii. TA pulsatilă a devenit în medie  $45,50 \pm 0,77$  mm Hg, cu oscilații de la 40 până la 70 mm Hg și mediana egală cu 40 mm Hg. În dinamică a fost înregistrată scăderea ei cu  $3,56 \pm 1,45$  mm Hg ( $p < 0,05$ ), în comparație cu valorile inițiale, și creșterea cu  $2,56 \pm 0,72$  mm Hg față de valorile TA pulsatile la externare.

Modificările prezentate ale valorilor tensionale au condiționat o reducere semnificativă a numărului pacienților hipertensivi la distanța de 3 luni. Din 80 de pacienți analizați la nici unul nu a fost înregistrată HTA gr. II sau III. HTA gr. I a fost depistată numai la 17 (21,25%) pacienți. La restul 63 (73,75%) valorile tensionale au fost normale (versus 43,81% la internare ( $p < 0,01$ ) și versus 62,37% la externare din spital). Analiza modificărilor tensionale a depistat că gradul HTA s-a redus la 38 (47,50%) pacienți. La 39 (48,75%) bolnavi gradul HTA sau absența ei a rămas neschimbată. La 3 (3,75%) persoane s-a observat creșterea gradului HTA.

Referitor la reducerea valorilor tensionale, scăderea gradului de HTA cu 3 grade s-a înregistrat la 3 (3,75%) pacienți, cu 2 grade – la 7 (8,75%) și cu un grad – la 27 (33,75%) bolnavi, în comparație cu valorile tensionale la internare. Valorile tensionale crescute, caracteristice pentru HTA gr. I, au fost înregistrate de novo la 3 (3,75%) pacienți. Analiza efectuată a confirmat evoluția pozitivă a gradului de HTA în comparație cu statusul bolnavilor la externare: la 51 (63,75%) gradul HTA sau absența ei a rămas constantă, la 22 (27,50%) pacienți a fost înregistrată reducerea gradului HTA cu un grad și la 2 (2,5%) – cu 3 grade. Numai la 5 (6,25%) pacienți a fost depistată creșterea tensiunii arteriale, care a condiționat majorarea gradului de HTA.

Peste 12 luni după intervenția chirurgicală am examinat 112 pacienți. TA sistolică medie a fost  $123,39 \pm 0,87$  mm Hg, cu oscilații de la 100 până la 150 mm Hg și mediana 120 mm Hg. În comparație cu situația la internare, TA sistolică medie s-a redus în medie cu  $9,11 \pm 1,57$  mm Hg, mediana – 10 mm Hg ( $p < 0,01$ ). A fost depistată o scădere a TA sistolice și în comparație cu cea de la externare – cu  $0,85 \pm 0,80$  mm Hg, dar această schimbare a fost statistic nesemnificativă ( $p > 0,05$ ). TA sistolică s-a diminuat la 61 (54,46%) din pacienți, în comparație cu valorile TA sistolice la internare, a rămas neschimbată la 42 (37,50%) și a crescut la 9 (8,04%). Evoluția TA sistolice, în comparație cu valorile ei la externare, a fost mai puțin semnificativă: TA sistolică a continuat reducerea la 22 (19,64%) pacienți, a rămas neschimbată la 72 (64,29%) și a crescut la 18 (16,07%). TA diastolică s-a redus până la valorile medii de  $80,13 \pm 0,74$  mm Hg, cu oscilații între 60 și 100 mm Hg, mediana

– 80 mm Hg. Acest fapt semnifică scădere medie cu  $-3,93 \pm 0,73$  mm Hg, în comparație cu valorile TA diastolice la internare ( $p < 0,05$ ) și cu  $-0,85 \pm 0,71$  mm Hg în comparație cu valorile la externare. TA diastolică diminuată a fost înregistrată la 52 (46,43%) bolnavi la distanța de 12 luni după intervenția chirurgicală, a rămas neschimbată la 45 (40,18%) și a crescut la 15 (13,39%). Este important de menționat că dacă TA sistolică rămâne cvasiconstantă de la momentul externării până la controlul la distanța de 12 luni, pentru TA diastolică a fost caracteristică continuarea reducerii, care a fost constatată la 37 (33,04%) pacienți, iar creșterea valorilor tensionale a fost înregistrată la 23 (20,54%) bolnavi.

TA medie la distanța de 12 luni a fost în medie  $94,55 \pm 0,74$  mm Hg ( $p < 0,05$ ), variind de la 73,33 mm Hg până la 113,33 mm Hg, cu mediana 93,33 mm Hg. TA medie s-a redus cu  $5,65 \pm 0,81$  mm Hg, în comparație cu TA medie la internare ( $p < 0,05$ ), și cu  $0,85 \pm 0,62$  mm Hg comparativ cu TA medie la externare. La distanța de 12 luni după intervenția chirurgicală deschisă, am înregistrat reducerea valorilor TA medii la 70 din 112 (62,50%) pacienți. Valorile tensiunii arteriale medii au rămas neschimbate la 26 (23,21%) bolnavi și au crescut la 16 (14,29%), în comparație cu valorile inițiale ale TA medii. Continuarea scăderii valorilor TA medii a fost determinată în comparație cu valorile ei la externare. Această dinamică a fost înregistrată la 42 (37,50%) bolnavi. Creșterea a valorilor TA medii în dinamică am determinat la 26 (23,21%) pacienți, încă la 44 (39,29%) bolnavi TA medie a rămas neschimbată. TA pulsatilă peste 12 luni după operație a fost  $43,26 \pm 0,56$  mm Hg, cu variații de la 30 până la 60 mm Hg și mediana de 40 mm Hg. TA pulsatilă s-a redus cu  $5,18 \pm 1,53$  mm Hg în comparație cu valorile tensionale inițiale ( $p < 0,05$ ) și a fost cu  $0,00 \pm 0,00$  mm Hg mai înaltă față de valorile TA pulsatile la externare. Evoluția pozitivă (scăderea valorilor) TA pulsatile peste 12 luni, în comparație cu cea de la internare, a fost determinată la 43 (38,39%) din 112 pacienți, valorile TA pulsatile au rămas neschimbate la 45 (40,18%) și au crescut la 24 (21,43%). În comparație cu valorile TA pulsatile la externare, TA pulsatilă peste 12 luni s-a diminuat în continuare numai la 21 (18,75%) pacienți, a rămas neschimbată la 58 (51,79%) și a crescut la 33 (29,46%) din cei 112 bolnavi. HTA nu a fost depistată la 93 din 112 pacienți monitorizați (83,04%), iar HTA gr. I a fost determinată la 15 (13,39%) persoane, HTA gr. II – la 4 (3,57%). Astfel, ponderea pacienților fără HTA a crescut în comparație cu procentul lor la internare (39,23%,  $p < 0,01$ ), precum și la externare (20,67%;  $p < 0,05$ ). În același timp, procentul pacienților fără HTA a rămas practic neschimbat în comparație cu

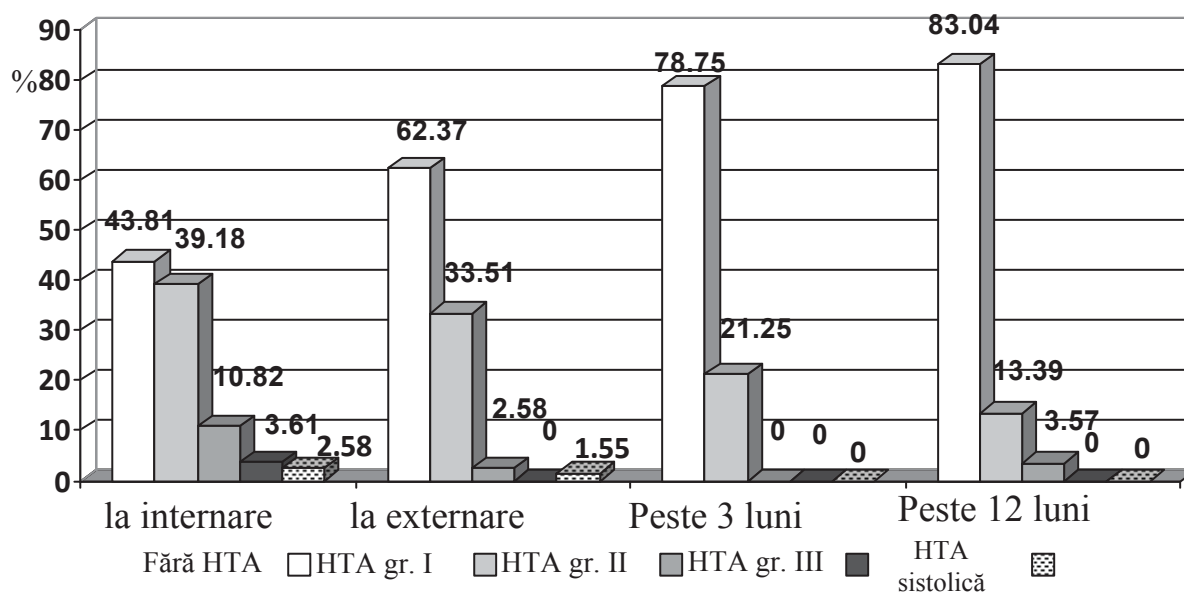


Figura 1. Evoluția postoperatorie a hipertensiunii arteriale.

grupa evaluată la distanța de 3 luni după operarea deschisă a chistului renal (78,75% versus 83,04%).

Astfel, putem conchide că valorile tensiunii arteriale după intervenția chirurgicală deschisă încep să se normalizeze în scurt timp după operație, ating o scădere maximă la distanța de 3 luni și se păstrează reduse peste 12 luni după operația deschisă asupra chistului renal simplu. Gradul HTA a rămas neschimbat la 56 (50%) pacienți, în comparație cu gradul inițial, s-a redus la alți 54 (48,21%) bolnavi: la 44 (39,29%) pacienți gradul HTA a scăzut cu un grad, la 7 (6,25%) – cu 2 grade, la 2 (1,79%) bolnavi – cu 3 grade, la un pacient a dispărut HTA sistolică. În comparație cu statusul bolnavilor privind HTA la momentul externării, gradul HTA s-a redus la 28 (25,00%) pacienți, a rămas neschimbat la 74 (66,07%).

Modificările gradului de HTA în dinamică sunt prezentate în figura 1.

**Concluzii.** Evoluția postoperatorie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice se caracterizează prin reducere statistic semnificativă la momentul externării, care a continuat și s-a consolidat la distanța de 3 luni. În perioada de la 3 până la 12 luni după intervenția chirurgicală, modificările valorilor tensionale nu au fost statistic veridice.

#### Bibliografie selectivă

1. Murshidi M., Suwan Z. *Simple renal cysts*. In: Arch. Esp. Urol., 1997, Oct, 50(8), p. 928-931.
2. Nahm A., Ritz E. *The simple renal cyst*. In: Nephrol. Dial. Transplant, 2000, Oct, 15(10), p. 1702-1704.
3. Schiavone C., Salvatore L., Primavera A. et al. *Simple renal cysts in hypertensive patients: relation between cyst growing and anti-hypertensive therapy*. In: Int.

J. Immunopathol. Pharmacol., 2003, May-Aug., 16(2), p. 175-180.

4. Zerem E., Imamović G., Omerović S. *Simple renal cysts and arterial hypertension: does their evacuation decrease the blood pressure?*. In: J. Hypertens., 2009, Oct, 27(10), p. 2074-2078.

#### Rezumat

Am studiat 194 de cazuri de chistectomie deschisă la pacienții cu chisturi renale simple. Până la intervenția chirurgicală de corecție, numai la 43,81% din pacienți a fost constatată tensiunea arterială normală. Peste un an după operație, la 83,04% din bolnavi am determinat valori tensionale normale, la nici unul dintre pacienți nu a fost înregistrată hipertensiune arterială de gradul III, iar ponderea celor cu hipertensiune arterială de gradul II a fost de 3 ori mai mică, în comparație cu valorile inițiale.

#### Summary

There were studied 194 cases of open cystectomy in patients with simple renal cysts. Before surgical interventions only 43,81% of patients were without arterial hypertension. One year after the operation 83,04% of patients had normal arterial pressure, there was no patients with the 3<sup>rd</sup> grade hypertension and the number of patients with the 2<sup>nd</sup> grade hypertension were 3 times lower than before the operation.

#### Резюме

Было изучено 194 случая коррекции простой кисты почки открытой кистэктомией. До хирургического лечения только у 43,81% пациентов отсутствовала артериальная гипертензия. Через год после лечения у 83,04% пациентов было зарегистрировано нормальное

давление, не было пациентов с 3-й степенью артериальной гипертензии, а процент больных со 2-й степенью артериальной гипертензии уменьшился в 3 раза по сравнению с начальными значениями.

## RISCU RECIDIVELOR ÎN TRATAMENTUL DESCHIS AL CHISTULUI RENAL SIMPLU

**Dorin Tănase**, doctorand, medic-urolog  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Pe parcursul mării majorități a secolului XX, chistectomia deschisă a fost metoda chirurgicală principală în cazul chistului renal simplu. În 1975 însă, A. Steg [1] a constatat o scădere a numărului de intervenții deschise pe chistul renal simplu. Pe baza analizei efectuate în decursul a 15 ani, el a observat o diminuare a numărului de operații deschise de la 74,5%, în perioada 1960-1964, la 39,6% după 1970. Această dinamică a continuat în anii 1980-1990, cu creșterea ponderii puncției ecoghidate și chistectomiei laparoscopice în corecția chirurgicală a chistului renal simplu. Acest lucru a fost posibil datorită îmbunătățirii metodelor de diagnostic, ceea ce a crescut indicațiile pentru tratament percutanat miniinvaziv [2-4].

**Material și metode.** 194 (69,29%) de persoane au fost supuse intervențiilor chirurgicale deschise, iar ponderea lor s-a micșorat de la 100% în anul 2006 până la 7,2% în anul 2010. Pe parcursul anilor tehnica operatorie s-a perfecționat evident, ceea ce a permis reducerea semnificativă a timpului mediu de spitalizare de la  $13,26 \pm 0,45$  zile până la  $11,39 \pm 0,48$  zile ( $p < 0,05$ ). Tendința spre majorare a vârstei pacienților operați deschis nu este statistic veridică. Datorită numărului redus de cazuri – două, anul 2010 este exclus din această analiză comparativă. Componenta geneder s-a caracterizat prin ponderea relativ sporită a pacientelor în anul 2006 (tabelul 1).

**Rezultate și discuții.** Am depistat următoarea dis-

tribuție după localizare a chisturilor lichidați prin intervențiile chirurgicale deschise: la nivelul rinichiului drept – 85 (43,81%), în rinichiul stâng – 104 (53,61%) și în ambii rinichi – 5 (2,58%) cazuri. În lotul studiat au predominat pacienții cu chistul renal simplu solitar – 178 (91,75%), iar mai multe chisturi renale simple au fost depistate la un număr semnificativ mai mic de bolnavi: la 9 (4,64%) persoane au fost depistate 2 chisturi, la câte 2 (1,03%) pacienți – 5 și 10 chisturi corespunzător, la câte un pacient (0,52%) – 3, 4 și 6 chisturi respectiv, la 2 (2,90%) – două chisturi și la 1 (1,45%) – trei chisturi. La nivelul polului superior am depistat chisturi renale simple în 70 (36,08%) cazuri, la nivelul polului inferior – în 40 (20,62%) cazuri, mediorenal – la 47 (24,23%) bolnavi. La 33 (17,01%) pacienți chisturile au fost amplasate parapelvical. În caz de chisturi multiple, acestea erau localizate la nivelul polului inferior și parapelvical, polului superior și mediorenal, polului superior și parapelvical, polului superior, mediorenal și parapelvical.

Incidența complicațiilor intraoperatorii a fost minoră în lotul studiat. În urma operațiilor deschise de corecție, complicațiile intraoperatorii s-au dezvoltat numai în 2 cazuri: la un pacient cu rinichi dublu incomplet s-a efectuat heminefrectomie (porțiunea renală înlăturată a fost afuncțională din cauza compresiunii renale de lungă durată de chistul renal masiv). Nefrostoma a fost instalată la un alt pacient (0,52%). Complicații postoperatorii timpurii nu s-au dezvoltat la nici un bolnav. Complicații tardive, diferite de recidiva chistului, au fost înregistrate la 1 (0,58%) pacient. Recidiva chistului pe parcurs de un an de monitorizare s-a dezvoltat numai la 9 (4,69%) bolnavi. Este important de menționat că în 8 din 9 cazuri (88,9%) recidiva a fost depistată la examinarea pacientului peste 3 luni și numai într-un caz – peste 12 luni. 80 de bolnavi au fost evaluați la distanță de 3 luni și 112 – peste 12 luni după operație. Astfel, ponderea recidivelor peste 3 luni a fost 8/80 (10%) cazuri, iar peste 12 luni – 1/112 (0,89%) cazuri. 2 pacienți (1,03%) nu s-au prezentat la examinările de monitorizare și astfel au fost excluși din lotul celor supravegheați la etapa postoperatorie tardivă.

În tabelul 2 sunt prezentate datele privind riscul recidivelor în funcție de diferiți parametri clinici în

Tabelul 1

### Particularitățile tratamentului chirurgical deschis în dinamică

Anul, nr. pacienților	2006, nr=42	2007, nr=64	2008, nr=48	2009, nr=38	2010, nr=2
Durata spitalizării (zile)	$13,26 \pm 0,45^*$	$12,21 \pm 0,36$	$11,95 \pm 0,38$	$11,39 \pm 0,48$	$13,00 \pm 2,00$
Vârsta medie (ani)	$53,71 \pm 1,32$	$51,92 \pm 1,42$	$53,47 \pm 1,78$	$56,18 \pm 1,60$	$47,0 \pm 0,00$
Femei (%)	76,19%*	68,75%	60,4%	44,74%	100%

Notă: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  în comparație cu valoarea cea mai mică din rând.

Tabelul 2

**Riscul recidivelor după intervențiile chirurgicale deschise**

Indice	Pacienți cu recidive (nr=9)	Pacienți fără recidive (nr=183)	p
Vârsta, ani	57,11±2,52	53,26±0,80	0,30
Durata perioadei preoperatorii, zile	3,78±0,55	3,43±0,13	0,56
Durata perioadei postoperatorii, zile	8,56±0,67	8,79±0,16	0,75
Durata spitalizării, zile	12,33±0,94	12,24±1,44	0,91
TA sistolică inițială, mmHg	144,44±9,88	132,65±1,65	0,08
TA diastolică inițială, mmHg	91,11±3,89	84,18±0,70	0,04
TA medie inițială, mmHg	108,89±5,77	100,34±0,86	0,04
TA pulsatilă inițială, mmHg	53,33±6,45	48,47±1,18	0,35
TA sistolică la externare, mmHg	128,89±2,00	124,56±0,72	0,19
TA diastolică la externare, mmHg	84,44±1,76	81,50±0,60	0,28
TA medie la externare, mmHg	99,26±1,45	95,86±0,59	0,21
TA pulsatilă la externare, mmHg	44,44±2,42	43,06±0,53	0,57
Hemoglobina, g/l	138,89±4,23	134,99±1,18	0,47
VSH, mm/oră	7,22±1,51	11,86±0,90	0,26
Proteinurie, g/l	0,00±0,00	0,015±0,005	0,53
Leucociturie, leucocite în c/v	11,67±4,80	8,76±1,24	0,61
Eritrociturie, leucocite în c/v	6,00±4,91	3,85±1,22	0,70
Creatinina, μmol/l	84,61±4,40	82,19±1,23	0,67
Volumul chistului, cm <sup>3</sup>	199,89±71,84	167,64±14,55	0,63
Suprafața chistului, cm <sup>2</sup>	145,09±41,73	128,86±6,23	0,58

analiza ANOVA. Vârsta pacienților nu a influențat riscul dezvoltării recidivelor, cu toate că persoanele fără recidive au fost mai tinere: 53,26±0,80 de ani versus 57,11±2,52 de ani (p=0,30). Durata perioadelor preoperatorii, postoperatorii, precum și durata totală a spitalizării nu a influențat statistic veridic riscul de recidivă (p>0,05). Pentru pacienții cu recidive ale chistului renal după operația deschisă de lichidare a chistului au fost caracteristice valori sporite ale tensiunii arteriale diastolice înainte de operație (53,33±6,45 mm Hg versus 48,47±1,18 mm Hg; p=0,04) și TA medii înainte de operație (108,89±5,77 mm Hg versus 100,34±0,86 mm Hg; p<0,05) (figurile 1 și 2, tabelul 2).

Cu toate că analiza efectuată a depistat o anumită corelație între volumul sporit al chistului renal operat (199,89±71,84 cm<sup>3</sup> versus 167,64±14,55 cm<sup>3</sup>), suprafața mai mare al chistului și dezvoltarea recidivelor (145,09±41,73 cm<sup>2</sup> versus 128,86±6,23 cm<sup>2</sup>) (tabelul 2), această corelație nu a fost statistic veridică: p=0,63 și respectiv p=0,58. Alți parametri, ca valorile tensionale la externare, nivelul hemoglobinei, valorile VSH, creatininemia, severitatea proteinuriei, piuriei și hematuriei au influențat riscul dezvoltării recidivelor. În procesul analizei ulterioare am determinat că valorile tensiunii arteriale diastolice peste 80 mm Hg și, în special, peste 90 mm Hg, precum și valorile TA medii peste 100 mm Hg sunt asociate cu un risc sporit de dezvoltare a recidivelor (figurile 1 și 2).

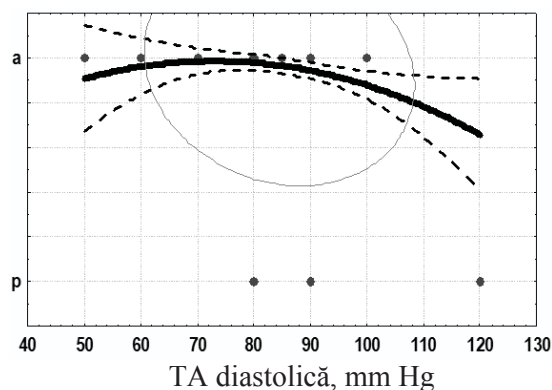


Figura 1. Recidivele chistului renal după operație deschisă în funcție de TA diastolică: a – absentă, p – prezentă.

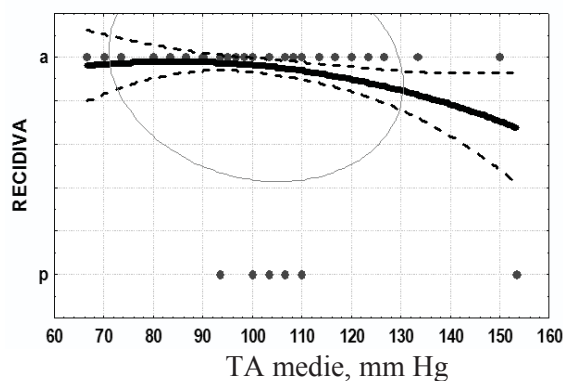


Figura 2. Recidivele chistului renal după operație deschisă în funcție de TA medie: a – absentă, p – prezentă.



Dimensiunile chisturilor în caz de recidivă au fost preponderent reduse, variind de la 2,5 cm până la 4 cm, inclusiv: un caz cu diametrul de 2 cm, 2 cazuri cu diametrul de 2,5 cm, două cazuri – de 3 cm, un caz cu diametrul de 3,5 cm și 3 cazuri cu diametrul de 4 cm. Nu s-au depistat diferențe între dimensiunile chisturilor recidivante la distanță de 3 luni și 12 luni după tratamentul chirurgical aplicat:  $3,18 \pm 0,80$  cm versus 3 cm ( $p > 0,05$ ). Astfel de cazuri pot fi rezolvate atât printr-o puncție ecoghidată, cât și prin intervenție chirurgicală deschisă, în funcție de localizarea și accesibilitatea chistului. Aceste date indică faptul că, probabil, majoritatea recidivelor chisturilor renale simple se dezvoltă în scurt timp după intervenția chirurgicală deschisă și termenul de 3 luni este ideal pentru depistarea lor timpurie și luarea deciziei ulterioare privind managementul pacienților.

În continuare am analizat diferențele dintre modificările parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu și fără recidivă, care au fost evaluate peste 3 luni după efectuarea intervenției chirurgicale deschise. În baza indicilor studiați (tabelul 3) am depistat o dife-

rență statistic veridică numai în gradul de scădere a hematuriei (a fost mai mare la pacienți cu recidivă, fapt ce indică, probabil, probleme de hemostază locală înainte de efectuarea intervenției chirurgicale de corecție) și continuarea reducerii gradului de HTA după externare la bolnavii fără recidivă ( $p < 0,05$ ).

Modificările absolute ale valorilor tensionale studiate (delta în comparație cu valorile TA sistolice, diastolice, pulsatile, medii la internare și la externare din spital), însă, nu au fost statistic veridice. În același timp, am observat o tendință de coborâre mai pronunțată a valorilor tensionale la pacienții fără recidivă chistului renal simplu (tabelul 3). Luând în considerare faptul că la distanța de 12 luni am depistat numai o recidivă, analiza statistică similară celei efectuate la distanța de 3 luni a fost imposibilă. Chisturile renale simple în cazuri de recidivă au fost localizate din dreapta în 4 (44,44%) cazuri și din stânga – în 5 (55,56%) cazuri. Aceste date nu au fost statistic diferite de localizarea în caz de lipsă a recidivei: în 80/183 (43,7%) cazuri chisturile au fost localizate din dreapta, în 98/183 (53,55%) – din stânga și la 5/183

Tabelul 3

**Dinamica indicilor clinici și prezența recidivelor peste 3 luni după intervenția chirurgicală deschisă**

Indice	Pacienți cu recidive (nr=8)	Pacienți fără recidive (nr=82)	p
Modificarea concentrației hemoglobinei, g/l	-6,13±4,77	-2,15±1,95	0,51
Modificarea numărului de eritrocite, $\times 10^{12}/l$	0,03±0,26	-0,03±0,08	0,67
Modificarea numărului de leucocite, $\times 10^9/l$	-0,41±0,42	-0,66±0,22	0,71
Modificarea VSH, mm/oră	-3,75±1,79	-7,90±1,44	0,35
Modificarea proteinuriei, g/l	0,00±0,00	0,008±0,014	0,85
Modificarea leucocituriei, leucocite în c/v	-5,5±2,40	-6,19±1,85	0,90
Modificarea eritrocituriei, eritrocite în c/v	-6,25±5,28	-0,54±0,21	0,002
Modificarea creatininemiei, $\mu\text{mol}/l$	-1,73±4,28	-0,90±1,54	0,87
Modificarea gradului HTA la internare, mm Hg	-0,50±0,33	-0,65±0,11	0,66
Modificarea gradului HTA la externare, mm Hg	0,13±0,23	-0,33±0,08	0,05
Modificarea TA sistolice la internare, mm Hg	-13,75±9,05	-6,18±1,61	0,18
Modificarea TA sistolice la externare, mm Hg	2,50±2,50	1,67±0,82	0,75
Modificarea TA diastolice la internare, mm Hg	-5,00±4,23	-3,19±0,95	0,57
Modificarea TA diastolice la externare, mm Hg	2,50±2,50	-1,18±0,72	0,11
Modificarea TA medii la internare, mm Hg	-0,48±3,04	-4,19±0,99	0,29
Modificarea TA medii la externare, mm Hg	2,50±2,16	-0,23±0,66	0,20
Modificarea TA pulsatile la internare, mm Hg	-8,75±6,11	-2,99±1,47	0,24
Modificarea TA pulsatile la externare, mm Hg	0,00±2,67	2,85±0,75	0,24

(2,7%) – bilateral. La pacienții decăzuți din supraveghere chistul renal a fost localizat și din stânga, și din dreapta (câte 50%).

Numai la unul din pacienți au fost depistate chisturi renale simple multiple (11,11%), ceea ce nu este statistic diferit de la rata acestei particularități patologice la pacienții fără recidiva chistului – 15/183 (8,2%) ( $p > 0,05$ ). Pentru bolnavii cu recidiva chistului renal a fost caracteristică localizarea ei la nivelul polului superior 7/9 sau (77,78%), ceea ce este semnificativ mai mult în comparație cu grupul pacienților fără recidive (63/183 sau 34,42%) ( $p < 0,05$ ). În câte un caz chistul recidivant a fost localizat la nivelul polului renal inferior și celui parapelvic.

**Concluzii.** Spre deosebire de puncția ecoghidată a chistului renal simplu, rezultatul operației deschise nu depinde direct de dimensiunile chistului, ci mai mult de maturitatea tehnicii operatorii. Reducerea valorilor tensionale, în special a celor diastolice, la etapa postoperatorie timpurie este mai moderată la pacienții cu risc sporit de recidive. De asemenea, riscul recidivelor este înalt la bolnavii cu hematuria preoperatorie mai pronunțată. Localizarea chistului la nivelul polului superior, la fel, practic dublează riscul de recidivare.

#### Bibliografie selectivă

1. Steg A. *Cystic diseases of the kidney in adults*. In: J. Urol. Nephrol. (Paris), 1975, Sep, 81(9 Suppl), p. 1-282.
2. Sinescu I., Gluck G. *Anomalii de volum și structură*. În: *Tratat de urologie*, București, România, 2008, p. 582-616, 3398-3403.
3. Coman I., Duca S. *Rezectia laparoscopică a chisturilor renale laparoscopice*. În: *Chirurgia urologică laparoscopică*, 2002, Cluj-Napoca, România, p. 85-93.
4. Лопаткин Н.А., Мазо Е.Б. *Простая киста почки*. Москва, Изд. Медицина, 1982.

#### Rezumat

Analiza factorilor care determină dezvoltarea recidivelor chistului renal simplu după operații deschise a depistat 3 factori de risc: reducerea minimă a valorilor tensionale după intervenția chirurgicală, hematurie preoperatorie mai semnificativă și localizarea chistului la nivelul polului renal superior. Dimensiunile chistului, spre deosebire de puncția ecoghidată, nu au corelat direct cu riscul dezvoltării recidivelor în perioada postoperatorie.

#### Summary

Postoperative recidives' risk factors analysis after open surgery of the simple kidney cyst has determined 3 risk factors: minimal reduction of arterial pressure values after the surgery, significant preoperative hematuria and the cyst's localization in the superior renal pole. Contrary to

the ultrasound-guided cyst puncture the cyst's dimensions did not correlate directly with the risk of the postoperative recidives development.

#### Резюме

При анализе факторов, которые определяют развитие рецидивов простой кисты почки после открытой кистэктомии, были обнаружены 3 фактора риска: минимальное снижение значений артериального давления после операции, более выраженная предоперационная гематурия и локализация кисты на уровне верхнего полюса почки. Размеры кисты, в отличие от пункции кисты под контролем УЗИ, напрямую не коррелируют с риском развития постоперационных рецидивов.

## ROLUL LITOTRIȚIEI EXTRACORPOREALE CU UNDE DE ȘOC ESWL ÎN TRATAMENTUL CALCULILOR RENALI

*Vasile Botnar*, doctorand  
Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală,  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Urolitiaza reprezintă una dintre cele mai răspândite patologii urologice și se întâlnește la 3-6% din populație. În țările dezvoltate, urolitiaza înregistrează o frecvență de aproximativ 0,1%, dar mulți pacienți rămân nediagnosticați, deoarece în statisticile de la necropsie calculii urinari ating o frecvență de 1,12%, iar în Australia și Noua Zeelandă, unul din zece bărbați a avut cel puțin un calcul urinar până la vârsta de 60 de ani.

Pacienții cu urolitiază reprezintă circa 25-41,5% din toți bolnavii internați în secțiile specializate de urologie. Litiaza urinară ocupă locul trei în structura maladiilor urologice, ceea ce constituie de la 10% la 40%, după infecția urinară și patologia prostatei, constituind 59,6% din totalitatea patologiilor renale.

Industrializarea și creșterea nivelului de viață cu implicațiile sale, precum consumul ridicat de carne, lapte și derivați de lapte, reprezintă o cauză importantă de litogeneză, făcând din litiaza renală o boală a excesului proteic, a abuzului alimentar, a „prea bune stări”.

Tratamentul litiazei renoureterale s-a modificat radical în ultimii 25 de ani, ca urmare a aplicării metodelor moderne, minim invazive de tratament, și anume: nefrolitotomia percutanată (NLP), ureterosopia retrogradă și anterogradă, litotriția extracorporală

(ESWL) etc. Litotripsia extracorporală cu unde de șoc (ESWL) este, pe bună dreptate, descrisă ca fiind una dintre cele mai importante invenții în medicina secolului XX.

Odată cu introducerea ESWL în practica urologică acum 30 de ani (1980) în Clinica de Urologie a Universității de Medicină din Munchen de către Chaussy, cu elaborarea noilor generații de litotripte, a fost revoluționat tratamentul litiazei urinare (LU), aceasta devenind una dintre metodele de bază în tratamentul maladiei.

Principiul litotriției extracorporale constă în dezintegrarea calculilor renali în fragmente mici, care ulterior sunt eliminate spontan sub acțiunea undelor de șoc generate în afara organismului uman și transmise focalizat pe calculi. Propagarea undelor de șoc în țesuturi are loc cu o pierdere neglijabilă de energie, însă, la interfața lichid–calcul, diferența relativ mare de densitate dintre medii, precum și focalizarea undelor pe o suprafață restrânsă, determină o eliminare mare de energie. Consecutiv undelor de șoc extern, fragmentarea calculilor se poate produce prin forță directă, eroziune sau cavitație.

Litotrițoarele au 4 componente: sistem de generare a undelor de șoc, sistem de focalizare a undelor, un mecanism de cuplare și sistemul de localizare a calculilor. Undele de șoc pot fi generate în 3 moduri: electrohidraulic, piezoelectric sau electromagnetic. Localizarea calculilor se poate face ecografic sau fluoroscopic.

Neinvazivitatea, eficiența, siguranța metodei a făcut ca aceasta să devină una de elecție, în special pentru calculii renoureterali. Din anul 1991, litotriția extracorporală este implementată și în Republica Moldova în Clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgică a Spitalului Clinic Republican. Această metodă a schimbat radical concepțiile și strategia specialiștilor-urologi privind tratamentul litiazei urinare, micșorând numărul intervențiilor chirurgicale, mortalitatea și durata spitalizării bolnavilor.

Scopul lucrării este evaluarea rezultatelor tratamentului calculilor renali prin litotriție extracorporală pe parcursul anului 2011.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat pe un lot de 74 de pacienți cu litiază renală, supuși tratamentului cu unde de șoc în cadrul secției de urologie, cu aplicarea aparatului „Carl Storz” de ultimă generație, ce funcționează după principiul electromagnetic de generare a undelor de șoc, cu sistem radiologic și endoscopic de reperare și focalizare a calculilor.

Criteriile de includere în studiu au fost: pacienții cu calculi renali cu dimensiuni până la 20 mm, pasaj urinar păstrat, lipsa infecției urinare. Criteriile de excludere: bolnavi cu calculi renali masivi > 20 mm,

litiază renală coraliformă, pielonefrită cronică în faza de acutizare, malformații congenitale renale, colica renală. Vârsta pacienților a variat între 22 și 74 de ani, cu o medie de 49 de ani.

Distribuția pe sexe a fost următoarea: 34 (45,9%) femei și 40 (54,1%) bărbați.

Calculii au fost analizați după următoarele criterii:

- dimensiunea calculilor, care a variat de la 0,5 până la 1,9 cm, cu media de  $0,9 \pm 0,6$  cm;
- suprafața, care a fost calculată prin produsul lungimii și lățimii calcului, determinate radiologic sau la USG, astfel au fost repartizați în trei grupuri: până la 50 mm<sup>2</sup> – 23 cazuri, între 51 și 100 mm<sup>2</sup> – 25 și mai mari de 100 mm<sup>2</sup> – 3 cazuri;
- localizarea calculilor: pe dreapta – 25 (33,8%), pe stânga – 31 (41,9%), bilaterali – 18 (24,3%);
- radiologice: calculi radioopaci – 59 (79,7%), calculi radiotransparenți – 15 (20,3%), ghidajul calculilor radiotransparenți a fost efectuat ultrasonografic (tabelul 1).

Tabelul 1

**Caracteristica lotului de studiu**

Numărul de pacienți	74
Vârsta medie (ani)	49
Sexul M/F (%)	40/34 (54,1/45,9)
Localizarea calculilor:	
Bazinet	51 (68,9%)
Calice superior	14 (18,9%)
Calice mediu	9 (12,2%)
Unilateral	56 (75,7%)
Dreapta	26 (35,1%)
Stânga	30 (40,6%)
Bilateral	18(24,3%)
Suprafața calculilor (mm <sup>2</sup> ):	
<50 mm <sup>2</sup>	29
între 51 și 100 mm <sup>2</sup>	38
>100 mm <sup>2</sup>	7

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați preventiv: hemoleucograma, sumarul urinei, coagulograma pentru excluderea coagulopatiilor. Obligatoriu s-a efectuat: radiografia renovezică simplă (RRVS), examenul ultrasonografic (USG), urografia i/v pentru determinarea funcției renale, iar pentru calculii radiotransparenți – tomografia computerizată (TC) cu regim urografic.

Statutul de ”stone-free” a fost stabilit prin lipsa calculilor și fragmentelor restante la examen radiologic, USG sau TC timp de o lună după tratament.

Numărul de impulsuri aplicate a variat de la 3200 până la 4000 de impulsuri, cu o medie de  $3743,3 \pm 70,2$ . Numărul de ședințe a variat între 1 și 3, în medie –  $1,32 \pm 0,04$  ședințe.

**Rezultate.** Criteriile de analiză a rezultatelor au

fost: rata de "stone free", numărul de eșecuri, timpul de înlăturare a calculilor, complicațiile și modul de înlăturare a lor. Am obținut o rată de succes de 50,14% la sfârșitul ședinței, la o lună după tratament rata de "stone free" a atins valoarea de 85,14% după prima ședință de ESWL. Nu există o diferență semnificativă între rata de "stone free" și metoda de ghidaj al calculilor: USG sau radiologică.

La 63 (85,14%) de pacienți calculii au fost dezintrați la prima ședință de ESWL, doar 11 (14,86%) au necesitat ședințe repetate. Eșecul prin lipsa fragmentării s-a înregistrat în 14,86% cazuri, care au fost rezolvate prin ședință repetată de ESWL. Durata medie de eliminare a calculilor a fost de  $8,2 \pm 0,3$  zile.

Au fost înregistrate următoarele complicații: febră după tratament – 6 (11,76%) pacienți, colică renală – 6 (11,76%), infecție urinară – 3 (5,88%), pielonefrită acută – 1 (1,98%), "steinstrasse" – 2 (3,93%) (tabelul 2).

Tabelul 2

**Structura complicațiilor**

Complicații	28 (37,8%)
Febră	9 (12,1%)
Colică renală	11 (14,9%)
Infecție urinară	3 (4%)
Pielonefrită acută	1 (1,4%)
Steinstrasse	4 (5,4%)

Complicațiile au fost rezolvate conservativ prin tratament antibacterian, antiinflamator, spasmolitic și analgetic.

**Discuții.** Actualmente ESWL a devenit o metodă sigură, eficientă, inofensivă de tratament de primă intenție în urolitiază [8, 15]. Odată cu progresul tehnico-științific, au apărut generații noi de litotriptere, care au schimbat radical tactica terapeutică a bolnavilor cu litiază urinară, au produs o revoluție în urologie, reducând morbiditatea de LU, rata complicațiilor, recidivelor și numărul de intervenții chirurgicale [9, 16, 17, 18].

ESWL este metoda de tratament preferată pentru majoritatea pacienților cu litiază renală necomplicată. Ea este utilizată cu succes în terapia calculilor bazinetali. În literatură rata "stone free" variază de la 80% până la 95%, în funcție de studii și de autori. Miller et al. a prezentat rezultate ale ratei de "stone free" pentru calculii bazinetali de 54% după o perioadă de 9 luni de evidență în dinamică [1, 7, 10, 13, 14]. Vandeursen și Baert raportează o rată de "stone free" de 56% după 3 luni de la tratament, Wirth et al. – 46% cazuri de "stone free" la bolnavii cu calculi coraliformi și 55% la pacienții cu calculi bazinetali masivi, iar 32% din aceștia au avut nevoie de proceduri suplimentare pentru eliminarea completă [12].

Într-un studiu pe 35.100 de pacienți tratați prin ESWL pentru calculi bazinetali, s-a obținut o dezintrație satisfăcătoare în 32.555 cazuri, ceea ce reprezintă 92%, rata de "stone free" la acești pacienți fiind de 70%, cure repetate – în 10,5% cazuri.

Pentru calculii mici cu diametrul maxim de 20 mm sau suprafața de 300 mm<sup>2</sup>, ESWL s-a stabilit a fi procedura-standard de tratament, datorită neinvazivității, ratei mici a complicațiilor, chiar fără utilizarea anesteziei [15]. Astfel, Tiselius raportează o rată de „stone free” de 66% (pentru calculii până la 200 mm) și de 49% (calculi mai mari de 200 mm) [14]; rata de "stone free" după 3 luni este de la 86–89% (calculi bazinetali), 71–83% (calculi caliceali superiori), 73–84% (calculi caliceali medii) și 37–68% (calculi caliceali inferiori) [2, 5, 11, 14].

Calculii caliceali inferiori au o rată de eliminare mai mică după ESWL, astfel procedura se limitează la calculi cu dimensiunile de max. 10 mm [2, 15]. Rata de succes a tratamentului calculilor caliceali inferiori depinde de dimensiuni: de la 63% până la 74% la 1-10 mm, între 23% și 56% la 11-200 mm și 14-33% la 21-30 mm [2, 3].

În literatură sunt raportate date de circa 66% de "stone free" pentru calculi de 20 mm și mai mici și până la 49% pentru calculi > 20 mm. Rata de "stone free" la 3 luni atinge valori de la 86% până la 89%, comparabilă cu rezultatele obținute în studiul nostru. Rata mare de recidive după ESWL pentru calculii > 20 mm impune folosirea tot mai frecventă a tratamentului multimodal, cu utilizarea metodelor endoscopice în rezolvarea recidivelor nefrolitotomia percutanată (NLP) și ureterosopia (URS). Actualmente pentru calculii masivi metoda de elecție rămâne totuși NLP, care are o rată de succes de 86-93%, după diferiți autori [2,14].

În cazurile complicate cu infecție urinară severă, anatomie complicată a sistemului pielocaliceal, obezitate etc., chirurgia deschisă este metoda cea mai eficientă și sigură de tratament al calculilor renali chiar în era endourologiei și ESWL.

Eficacitatea și rata de succes depinde, în mare măsură, de localizarea și dimensiunile calculilor. Astfel, calculii caliceali superiori au un clearance mai mare, comparativ cu calculii caliceali medii și cei inferiori. Calculii caliceali inferiori au o rată de eliminare mai mică după ESWL, astfel procedura se limitează la cei cu dimensiunile de max. 10 mm [2,13]. Succesul, de asemenea, depinde de structura chimică a calculilor. Calculii urați și calciu oxalat dihidrat au un coeficient de fragmentare mai bun la ESWL, decât cei compuși din calciu oxalat monohidrat și cistină, rata de succes între aceste 2 grupe variind de la 38% la 81% și 60-63% respectiv. Pentru calculii de cistină < de 15 mm



rata de succes a fost de circa 71%, iar la cei > 20 mm a scăzut la 40% [10].

Eficacitatea procedurii de litotriție depinde, în mare măsură, de numărul și energia impulsurilor aplicate (Marberger et al.) . Lopatkin et al. 1986 consideră că odată cu creșterea dimensiunii calcului cu 10 mm numărul impulsurilor crește în medie cu 1000 și mai mult [4, 8, 16, 18]. De multe ori cauza eșecului ESWL este neconcordanța structurii chimice a calculilor cu numărul de impulsuri aplicate în timpul unei sesiuni [6]. Janus et al. au demonstrat într-un studiu "in vitro" fragilitatea calculilor în funcție de structura lor chimică și numărul de impulsuri aplicate. S-a demonstrat că cei mai fragili sunt calculii urați, cei mai duri – cei cistinici.

#### Concluzii:

1. ESWL este o metodă eficientă în tratamentul calculilor renali de dimensiuni mici și medii, fiind o metodă minim invazivă, care poate fi repetată fără consecințe negative majore.

2. Rezultatele au arătat o rată de eficacitate de 57,14 % la sfârșitul sesiunii și o rată de "stone free" de 94,3% la o lună după tratament.

3. Litotriția extracorporală este procedeul de elecție în tratamentul calculilor renali sub 2 cm, neobstructivi.

4. Complicațiile ESWL sunt, în marea lor majoritate, minore (hematurie, colică renală, febră) și sunt rare.

#### Bibliografie selectivă

1. Abe T., Akakura K., Kawaguchi M., Ueda T., Ichikawa T., Ito H., Nozumi K., Suzuki K. *Outcomes of shockwave lithotripsy for upper urinary-tract stones: A large scale study at a single institution*. In: J. Endourol., 2005, 19(7), p. 768-773.

2. Albala Dm., Assimos D.G., Clayman R.V., Denstedt J.D., Grasso M., Gutierrez-Aceves J. *Lower pole I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for lower pole nephrolithiasis – initial results*. In: J. Urol., 2001, 166(6), p. 2072-2080.

3. Alken P., Bellman G., Flam T., Fuchs G., Gallucci M., Gautier Jr., et al. *Treatment of renal stone*. In: Segura J., Conort P., Khoury S., Pak C., Preminger G.M., Tolley D. editor(s). *Stone disease. 1st International Consultation on Stone Disease*. Paris, Health Publications, 2003, 191 p.

4. Chaussy C.G. *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. Technical Concept. Experimental Research and clinical Application*. Basel, 1986.

5. Coz F., Orvieto M., Bustos M., Lyng R., Stein C., Hinrichs A. et al. *Extracorporeal shockwave lithotripsy of 2000 urinary calculi with the modulith SL-20: success and failure according to size and location of stones*. In: Journal of Endourology, 2000, 14(3), p. 239–246.

6. Dretler S.P. *Stone fragility - a new therapeutic distinction*. In: J. Urol., 1988,139, p. 1124-1127.

7. Egilmez T., Tekin Mi., Gonen M., Kilinc F., Goren R., Ozkardes H. *Efficacy and safety of a new-generation shockwave lithotripsy machine in the treatment of single renal or ureteral stones: Experience with 2670 patients*. In: J. Endourol., 2007, 21(1), p. 23-27.

8. Grasso M., Hsu, J., Spaliviero M., *Extracorporeal Shockwave Lithotripsy*, emedicine by Web MD, 2008.

9. Lingeman J.E., Lifshitz D.A., Evan A.P., *Surgical management of urinary lithiasis*, In: Walsh P., Retik A., Vaughan D., Wein A. *Campbell's Urology*, 8th edition, Elsevier Science (USA), 2003, CD-rom edition.

10. Miller K., Bachor R., Sauter T. et al. *ESWL monotherapy for large stones and staghorn calculi*. In: Urologia Internationalis, 1990, 45, p. 95-98.

11. Obek C., Onal B., Kantay K., Kalkan M., Yalcin V., Oner A., et al. *The efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower pole calculi compared with isolated middle and upper caliceal calculi*. In: Journal of Urology, 2001, 166(6), p. 2081–2084.

12. 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*. In: Journal of Urology, 2005, 173(6), p. 2005–2009.

13. Rassweiler J., Christian R., Christian C, Stefan T. *Treatment of Renal stones by Extracorporeal Shockwave Lithotripsy*. In: Eur. Urol., 2001, 32, p.187-199.

14. Tiselius H.G., Ackerman D., Alken P. et al. *Guidelines on urolithiasis*. In: „Guidelines”, European Association of Urology, 2006, p. 1-79.

15. Turna B., Raza A., Moussa S., Smith G., Tolley D,A. *Management of calyceal diverticular stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: Long-term outcome*. In: BJU International, 2007, 100(1), p. 151–156.

16. Дзеранов Н.К., Даренков А.Ф., Чудновская М.В. и др. *Влияние химического состава камня на дистанционную литотрипсию*. В: Материалы Всесоюзного 4-го съезда урологов. Москва, 1990, с. 33-34.

17. Куманов Х.Р., Будевски Г., Банчев А. И др. *Наш опыт экстракорпоральной литотрипсии в лечении нефролитиаза*. В: Урология и Нефрология, 1988, № 1, с.7-9.

18. Лопаткин Н.А. *Руководство по урологии*. Москва, 1998, том 2, с.693-761.

#### Rezumat

Scopul lucrării a fost evaluarea rezultatelor tratamentului calculilor renali prin litotriție extracorporală cu unde de șoc. În studiu au fost incluși 74 de pacienți cu litiază renală, supuși tratamentului cu unde de șoc (ESWL). Am

obținut o rată de succes de 50,14 % la sfârșitul ședinței, la o lună după tratament rata de "stone free" a atins valoarea de 92,2%. Eșecul s-a înregistrat în 7,8% cazuri, care au fost rezolvate prin ședința repetată de ESWL. Au fost înregistrate următoarele complicații: febră după tratament – 9 (12,1%) cazuri, colică renală – 11 (14,9%), infecție urinară – 3 (4%), pielonefrită acută – 1 (1,4%), "steinstrasse" – 4 (5,4%) cazuri. ESWL este o metodă eficientă în tratamentul calculilor renali de dimensiuni mici și medii, fiind o metodă minim invazivă, care poate fi repetată fără consecințe majore. Litotriția extracorporală rămâne a fi procedeul de elecție în tratamentul calculilor renali sub 2 cm, neobstructivi.

### Summary

*Objective:* evaluation of renal stone treatment by extracorporeal shock wave lithotripsy. *Material and methods:* in the study were included 74 patients with pelvis lithiasis, undergoing shock wave therapy (ESWL). *Results:* we obtained a success rate of 50.14% at the end of the procedure, one month after treatment the rate of "stone free" made 92.2%. The failure occurred in 7.8%, which were resolved by repeated ESWL session. The following complications were recorded: fever after treatment – 9 (12.1%) patients, renal colic – 11 (14.9%), urinary infection – 3 (4%), acute pyelonephritis – 1 (1.4%), "Steinstrasse" – 4 (5.4%). ESWL is an effective method to treat small and medium-size kidney stones. It is a minimally invasive

method that can be repeated without major consequences. Extracorporeal shockwave lithotripsy is the method of choice to treat kidney stones less than 2 cm, without obstruction.

### Резюме

Цель работы – это оценка эффективности дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) в лечении мочекаменной болезни. В исследовании были включены 74 пациента с мочекаменной болезнью, проходившие курс лечения при помощи дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Мы получили положительные результаты в 50,14% случаев по окончании сеанса литотрипсии, через месяц после лечения уровень «Stone Free» достиг 92,2%. Неудачи, в 7,8% случаев, были решены повторными сеансами ДУВЛ. Отмечены следующие осложнения: повышение температуры тела – 9 случаев (12,1%), почечная колика – 11 случаев (14,9%), инфекции мочевыводящих путей – 3 случая (4%), острый пиелонефрит – 1 случай (1,4%), «steinstrasse» – 4 случая (5,4%). ДУВЛ является эффективным, малоинвазивным методом лечения малых и средних камней почек, который может быть повторен без серьезных последствий. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия остается процедурой выбора для лечения камней в почках, размером менее 2 см, не вызывающих обструкцию мочевыводящих путей.

## ORL

**CHISTUL BRANHIAL CERVICAL LATERAL – UN DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL OMIS PENTRU LIMFOADENITA CERVICALĂ (CAZ CLINIC)**

Conf. univ., dr. **E. Sencu**, conf. univ., dr.

**S. Vetrician**, dr. **P. Gurău**,

medic-rezident ORL **R. Eșanu**

Clinica ORL, IMSP SCR, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Chisturile branhiiale ale gâtului sunt malformații congenitale rare, care rezultă din anomaliiile de dezvoltare embrionară a regiunii cervicale. La embrionul uman se observă o serie de șanțuri branhiiale paralele, delimitând între ele formațiuni îngroșate, numite „arcuri branhiiale” [1, 2]. În cursul dezvoltării embrionare, arcurile și șanțurile branhiiale dispar. Chisturile și fistulele cervicale iau naștere în urma persistenței unor formațiuni embrionare (primele două arcuri branhiiale). Ele pot să se evidențieze atât la momentul nașterii, cât și pe parcursul vieții. Apar mai frecvent la adolescenți, predominant la sexul feminin. Se prezintă ca o masă cervicală pre- și substernocleidomastoidiană. Are consistență moale sau fluctuantă, nu se mobilizează cu mișcările capului sau la deglutiție. Poate ajunge la dimensiuni de 8-11 centimetri. Particularitățile cazului prezentat sunt vârsta – copil de 14 ani, precum și abordarea inițială de diagnostic greșit, ca urmare a confuziei de diagnostic cu limfoadenita cervicală.

**Prezentarea cazului.** Pacienta Ț.V., în vârstă de 14 ani, care a fost tratată în Clinica ORL, IMSP SCR, în perioada 25-30 noiembrie 2010. Pacienta s-a internat din cauza apariției și dezvoltării unei formațiuni tumorale în regiunea cervicală anterolaterală stângă. Debutul a fost insidios, formațiunea fiind depistată de pacientă în urmă cu 2 ani; inițial a avut dimensiuni mai mici. Medicul de familie a fixat diagnosticul de limfoadenită cervicală pe stânga a indicat tratament antiinflamator, inclusiv comprese cervicale. Ulterior chistul laterocervical pe stânga a crescut treptat în dimensiuni, devenind evident la inspecție. La examenul clinic al regiunii cervicale, am constatat o formațiune tumorală anterolaterală stângă de 5 x 3 cm, bine delimitată, elastică, nedureroasă și mobilă la mișcările de deglutiție, fără modificări la nivelul tegumente-

lor supraadiacente. Orofaringoscopia nu a evidențiat schimbări patologice. Laringoscopia indirectă a determinat corzi vocale cu mobilitate simetrică bilateral, în respirație și fonație depline. Analizele de laborator au fost în limitele normei. Examenul ecografic cervical a constatat următoarele aspecte: lob tiroidian drept (LTD) – dimensiune și structură normale; adiacent lobului tiroidian stâng (LTS) se constată o formațiune lichidiană omogenă de 5,9 x 3,9 cm. Examenul imagistic (figura 1) prin CT-grafie a evidențiat o formațiune lichidiană.

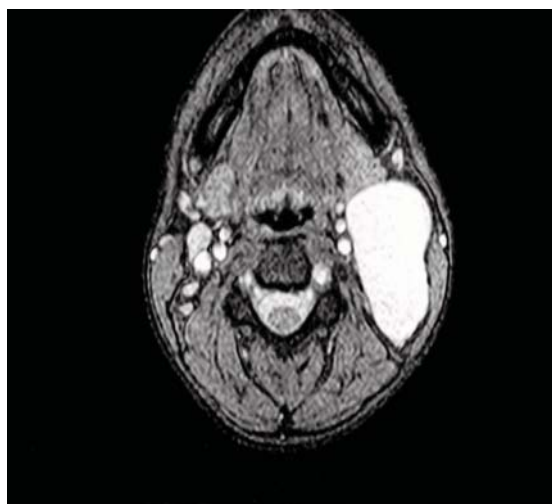


Figura 1. Secțiunea imagistică prin CT-grafie.

S-a intervenit chirurgical, sub anestezie generală cu intubație oro-traheală. După cervicotomia anterioară Kocher, s-a disecat planul muscular subhioidian pe rafeul median, evidențiindu-se o formațiune tumorală chistică de cca 3 x 5 cm, bine încapsulată și delimitată de țesuturile din jur. Formațiunea nu are legătură cu glanda tiroidă (care are aspect normal), dar o deplasează spre dreapta. Formațiunea se disecă relativ ușor față de pediculul vascular jugulocarotidian stâng, lobul stâng tiroidian, trahee, esofag, realizându-se ablația tumorii. Chistul conține în interior 40 ml lichid de culoare brună. Intervenția se încheie cu drenaj și sutura în planuri anatomice. Rezultatul histopatologic la parafină a constatat o formațiune chistică cu perete sclerohialin gros (figura 2), tapetat pe versantul intern de inflamație cronică, cu plăgi de macrofage spumoase. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, tubul s-a suprimat a 2-a zi, iar pacienta a fost externată în ziua a 5-a postoperatorie.

**Discuții.** Chisturile branhiiale sunt resturi embrionare ale aparatului branhiial (format la om din 6 arcuri

branhiale, din care ultimele două sunt rudimentare) și au o structură dermoidă sau mucoasă [8, 9]; pot fi situate pe linia mediană sau anterolaterală a gâtului [1, 2], supra- sau subhioidian [3]. Uneori chisturile cervicale laterale pot să se dezvolte din resturi embrionare ale canalului timofaringean [7, 8]. Chisturile branhiale pot fi clasificate în funcție de arcul branhial de origine: din primul, al doilea sau al treilea arc branhial. Chisturile laterale își au originea, de obicei, din al doilea arc branhial și sunt cele mai frecvente – 95% [4]. Există și alte posibilități de clasificare a chisturilor branhiale; astfel, Bailey H [4] împarte chisturile branhiale în patru tipuri:

- tipul I – situat la nivelul fasciei superficiale a gâtului, pe marginea anterioară a sternocleidomastoidianului;
- tipul II – situat la nivelul fasciei profunde a gâtului, în raport cu vasele mari;
- tipul III – dezvoltat în loja vaselor mari cervicale;
- tipul IV – chist de mici dimensiuni, în raport cu endofaringele și care se poate dezvolta spre baza craniului.

Această clasificare ține cont de topografia chisturilor branhiale, este ușor de aplicat în practică și e frecvent utilizată în literatură [5]. Având în vedere criteriile enunțate, pacienta prezentată avea un chist branhial tip II, dezvoltat la nivelul fasciei profunde a gâtului, în raport cu pachetul vasculonervos al gâtului. Există cazuri raportate în literatură de chisturi branhiale intratiroidiene [7].

Chisturile branhiale sunt mai frecvent unilaterale și se localizează la polul inferior al unuia din lobiile tiroidiene; studiile clasice consideră că localizarea latero-cervicală stângă este mai frecventă (ca și în cazul nostru), dar unele lucrări recente demonstrează că nu există diferențe statistice între localizările stângi și cele drepte [10].

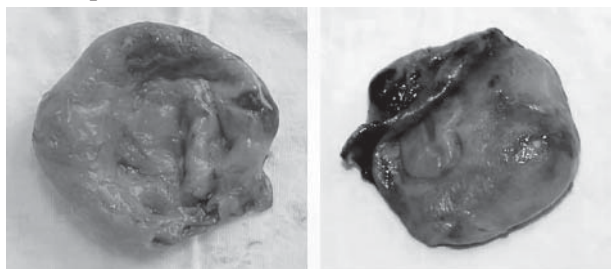


Figura 2. Chistul branhial rezezat; stânga – chistul evacuat; dreapta – chistul secționat, se observă aspectul epitelizat al peretelui chistic.

Clinic, chisturile branhiale sunt tumori sferice sau ovale, de dimensiuni variabile; au consistență moale și sunt nedureroase [1-3, 9]. Se pot infecta și fistuliza, dând naștere la fistule persistente. Nu există predis-

poziție în funcție de sex; sunt întâlnite atât la copii, cât și la adult, mai frecvent la 20-30 de ani [5, 10]. Precizarea preoperatorie a diagnosticului se poate realiza prin explorări imagistice variate: ecografia cervicală, examenul prin tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică nucleară [2, 8, 15].

Aspectul ecografic poate fi variabil și nu poate exclude, de obicei, o afecțiune tiroidiană; se consideră că formațiunea poate avea aspect anecogen (41%), hipoecogen (23,5%), pseudosolid / heterogen (14%) [8]. Puncția cu ac fin, cu evidențierea la examenul citologic a unor celule squamoase este considerată sugestivă pentru diagnosticul pozitiv. Diagnosticul diferențial se face cu limfangiomi chistici, tumorile ghotice, gușă nodulară chistică, lipom, chist hidatic al gâtului, chist de canal tireoglos, adenită tuberculoasă, limfadenită nespecifică, tumori și metastaze cervicale etc. [1, 10, 17, 18].

Singurul tratament logic este cel chirurgical, cu ablația chistului și a prelungirilor sale fibroase până la sinusul carotidian, pentru a evita riscul de recidivă. Pentru exereza completă se poate injecta intrachistic, intraoperator albastru de metil [9, 18, 19]. Examenul histopatologic al piesei de rezecție este obligatoriu, deoarece sunt raportate în literatură cazuri de neoplazii dezvoltate la nivelul chisturilor branhiale – carcinoame bronhogenice [5, 20]. În cazul chisturilor suprainfectate, abcedate, este necesară incizia cu evacuarea conținutului, urmată de reintervenție pentru ablația chistului, după dispariția fenomenelor inflamatorii [14].

Particularitățile cazului prezentat sunt vârsta – copil (14 ani), precum și abordarea inițială de diagnostic greșit, ca urmare a confuziei de diagnostic cu o limfadenită cervicală.

#### Concluzii:

1. Chisturile branhiale sunt afecțiuni rare, dar trebuie incluse în diagnosticul diferențial al afecțiunilor tiroidiene și trebuie deosebite de limfangioamele cervicale, adenopatiile metastatice, adenitele cronice nespecifice, lipomul laterocervical, limfoamele și tumorile glomusului carotidian.

2. Aspectul ecografic este, de obicei, al unei formațiuni hipo- sau anecogene și este uneori dificil de diferențiat de o gușă nodulară-chistică. Examenul prin CT-grafie sau imagistica prin rezonanță magnetică nucleară permite precizarea preoperatorie a diagnosticului.

3. Singurul tratament adecvat este cel chirurgical, cu ablația chistului.

#### Bibliografie selectivă

1. Ahuja A.T., King A.T., Metreweli C. *Second branchial cleft cysts: variability of sonographic appearance*



ces in adult cases. In: Am. J. Neuroradiol, 2000, 21(2), p. 315-319.

2. Baatenburg J.P.J., Rongen R.J., Lameris J.S. *Evaluation of branchiogenic cysts by ultrasound ORL*. In: J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec., 1993, 55(5), p. 294-298.

3. Bancu V. *Patologie chirurgicală*. București, Editura Didactică și Pedagogică, 1983, p. 13-15.

4. Bailey H. *Branchial cysts and other essays on surgical subjects in the facio-cervical region*. London, HK Lewis, 1929.

5. Burlibașa C. *Chisturile părților moi cervico-faciale*. În: Burlibașa C., editor. *Chirurgie orală și maxilofacială*. București, Editura Medicală, 2001, p. 749-751.

6. Choi S.S., Zalzal G.H. *Branchial anomalies: a review of 52 cases*. In: Laryngoscope, 1995, 105(9), p. 909-913.

7. Chamdi S., Freedman A., Just N. *Fourth branchial cleft cyst*. In: J. Otolaryngol, 1992, 21(6), p. 447-449.

8. Dergacev A.I., Ilin A.A. *Ecografia în diagnosticul și tratamentul chisturilor branhiiale*. In: J. SonoAce-International, 2001, 9, p. 1-7.

9. Doshi J., Anari S. *Branchial cyst side predilection: fact or fiction?* In: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 2007, 116(2), p. 112-114.

10. Jereczek-Fossa B.A., Casadio C., Jassem J., Luzzatto F., Viale G., Bruschini R., Chiesa F., Orecchia R. *Branchiogenic carcinoma – conceptual or true clinico-pathological entity?* In: Cancer Treat. Rev., 2005, 31(2), p. 106-114.

11. Girvigian M.R., Rechdouni A.K., Zeger G.D., Segall H., Rice D.H., Petrovich Z. *Squamous cell carcinoma arising in a second branchial cleft cyst*. In: Am. J. Clin. Oncol., 2004, 27(1), p. 96-100.

12. Popovici Z. *Tumori ale capului și gâtului*. In: Angelescu N., editor. *Tratat de patologie chirurgicală*. București, Editura Medicală, 2001, p. 782-783.

13. Lanham P.D., Wushensky C. *Second branchial cleft cyst mimic: case report*. In: Am. J. Neuroradiol., 2005, 26, p. 1862-1864.

14. Lee H.J., Kim E.K., Hong S. *Sonographic detection of intrathyroidal branchial cleft cyst: a case report*. In: Korean J. Radiol., 2006, 7(2), p. 149-151.

15. Mitroi M., Dumitrescu D., Simionescu C., Popescu C., Mogoantă C., Cioroianu L., Surlin C., Căpitănescu A., Georgescu M. *Management of second branchial cleft anomalies*. In: Rom. J. Morphol. Embryol., 2008, 49(1), p. 69-74.

16. Takimoto T., Yoshizaki T., Ohoka H., Sakashita H. *Fourth branchial pouch anomaly*. In: J. Laryngol. Otol., 1990, 104(11), p. 905-907.

17. Thomaidis V., Seretis K., Tamiolakis D., Papadopoulos N., Tsamis I. *Branchial cysts. A report of 4 cases*. In: Acta Derm. Alp. Pan. Adriat., 2006, 15(2), p. 85-89.

18. Ramos A., Gabatin A., Watzinger W. *Fine needle aspiration and cytology in the preoperative diagnosis of branchial cyst*. In: South. Med. J., 1984, 77(9), p. 1187-1189.

19. Kadhim A.L., Sheahan P., Colreavy M.P., Timon C.V. *Pearls and pitfalls in the management of branchial cyst*. In: J. Laryngol. Otol., 2004, 118(12), p. 946-950.

20. Woo E.K., Connor S.E. *Computed tomography and magnetic resonance imaging appearances of cystic lesions in the suprahyoid neck: a pictorial review*. In: Dentomaxillofac. Radiol., 2007, 36(8), p. 451-458.

### Rezumat

Chisturile branhiiale ale gâtului sunt malformații congenitale rare, care rezultă din anomalii de dezvoltare embrionară a regiunii cervicale. Este prezentat cazul clinic al pacientei Ț.V. în vârstă de 14 ani, cu debut insidios, formațiunea fiind depistată de pacientă în urmă cu 2 ani; inițial a avut dimensiuni mai mici. Medicul de familie a fixat diagnosticul de limfadenită cervicală pe stânga și a indicat tratament antiinflamator, inclusiv comprese cervicale. Pacienta fiind spitalizată în Clinica ORL, IMSP SCR, la examenul clinic al regiunii cervicale am constatat o formațiune tumorală anterolaterală stângă de cca 5 x 3 cm, bine delimitată, elastică, nedureroasă și mobilă. Precizarea preoperatorie a diagnosticului s-a realizat prin explorări imagistice: ecografia și tomografia computerizată.

S-a intervenit chirurgical prin cervicotomia anterioară Kocher. S-a evidențiat o formațiune tumorală chistică de cca 5 x 3 cm, încapsulată și delimitată de țesuturile din jur, care se disecă relativ ușor, realizându-se ablația tumorii. Chistul conține 40 ml lichid de culoare brună. Intervenția se încheie cu drenaj și sutura în planuri anatomice. Rezultatul histopatologic a constatat o formațiune chistică cu pereți scleroși. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă. Particularitățile cazului prezentat sunt vârsta copilului (14 ani), precum și diagnosticul inițial incorect, ca urmare a confuziei de diagnostic cu o limfadenită cervicală.

### Summary

Branchial cysts of the neck are rare congenital malformations resulting from abnormal embryonic development of the cervical region. A patient Ț.V. aged 14 years, insidious onset, at the clinical examination of the patient it was discovered a formation which was found two years ago, initially was smaller. During the consultation of the generalist the diagnosis of the left cervical lymphadenitis was established, anti-inflammatory treatment, including neck compress was recommended. The patient was hospitalized in the ENT Clinic, IMSP SCR. At the clinical examination of the cervical region, we found a left antero-lateral tumor about 3 x 5 cm, well demarcated, elastic, painless and mobile. The exact preoperative diagnosis was achieved by imaging: ultrasound and CT-examination. Kocher cervicotomy was performed. It was discovered a cystic tumo-

ur of about 3 x 5 cm, encapsulated and demarcated from the surrounding tissues, which is dissected relatively easy, achieving tumour ablation. Cyst contained 40 ml of brown fluid. Drainage and suture ends in anatomical planes. Histopathological examination showed a cystic formation with sclero-hyalinic wall. Favourable postoperative evolution. The particularities of the case consist of the incorrect initial diagnostic approach because of confusion of differential diagnosis with cervical lymphadenitis.

### Резюме

Жаберные кисты шеи – это редкие врожденные пороки в результате аномального эмбрионального развития. Приводится клинический случай. Пациентка Т.В., 14 лет, лечилась в ЛОР-клинике РКБ. При клиническом обследовании в области шеи слева обнаружено опухолевидное образование, примерно 3x5 см, с четким ограничением, эластичная, безболезненная, без изменения кожи. Проведенные УЗИ и КТ-графии перед операцией помогли уточнить диагноз. Произведена цервикотомия слева по Кохеру. Обнаружена кистозная опухоль примерно 3x5 см, которая была удалена относительно легко. Удаленная киста содержала 40 мл янтарной жидкости. Последовал дренаж с послойным ушиванием раны. Гистопатологическое исследование показало, что эта киста со склероглининовой стенкой. Послеоперационное течение благоприятное. Особенности данного случая в том, что это ребенок (14 лет) и подход в самом начале лечения был ошибочным, из-за неправильной диагностики с лимфоаденитом шеи, что не позволило произвести уточненную дифференциальную диагностику с бронхиальными кистами шеи и провести адекватное лечение.

## TRATAMENTUL PAPILOMATOZEI LARINGIENE LA MATURI PRIN CHIRURGIE FIBROENDOSCOPICĂ

Dr. *Petru Gurău*, conf. univ. dr. *Eusebiu Sencu*  
IMSP SCR

**Actualitatea problemei.** Papilomul la maturi este nominalizat printre maladiile precanceroase, cu tendință accentuată spre malignizare. Frecvența malignizării papilomului laringian în numeroase lucrări variază de la 1,6% până la 50% (A. И. Пачес și coaut., 1988). Eradicarea eficientă a acestor leziuni prezintă o cale reală de profilaxie a cancerului laringian.

Metoda de elecție în tratamentul papilomului laringian în prezent este intervenția chirurgicală endolaringiană (C. S. Dercay, 2001; Г. Ф. Иванченко, Ф. С. Каримова, 2000; В. С. Погосов și coaut., 1989; В. Д. Улоза, 1986).

Mulți autori comunică despre eficacitatea inter-

venției chirurgicale endolaringiene cu ajutorul laserului „CO<sub>2</sub>” sub controlul microlaringoscopiei directe, sub narcoză în tratamentul papilomului laringian (C. S. Dercay, 2001; Д. Г. Чирешкин și coaut., 1990; Gy Mihok și coaut., 1988; J. Elo, Z. Mate, 1988). Această metodă de tratament al papilomatozei laringiene asigură o hemostază mai bună, o perioadă de remisie mai lungă decât tratamentul chirurgical tradițional, limitând riscul transferului local și răspândirii corpusculilor virotici în alte regiuni ale tractului aerodigestiv (M. Chapat și coaut., 1989).

Chirurgia endoscopică a neoformațiilor laringiene cu utilizarea laserului „CO<sub>2</sub>”, pe lângă proprietăți pozitive, are și un șir de neajunsuri: a) aparatele cu oglinzi și lentile, cu ajutorul cărora se efectuează iradierea țesuturilor, sunt destul de greoaie și incommode, iar uneori ele în genere nu pot fi utilizate în chirurgia endolaringiană (M. С. Плужников și coaut., 1990); b) intervenția se efectuează în condițiile microlaringoscopiei directe sub narcoză, ceea ce necesită spitalizarea obligatorie a pacientului, utilizarea suplimentară a aparatajului și medicamentelor costisitoare, precum și participarea echipei de anesteziologie; c) pentru o anumită categorie de pacienți cu statut somatic nefavorabil pot apărea restricții în aplicarea acestei metode, din cauza contraindicației narcozei; d) intervenția este legată de un șir de complicații serioase (accidentarea tubului endotraheal, explozia amestecului gaznarcotic în trahee cu arsura căilor respiratorii), uneori cu sfârșit letal (Д. Г. Чирешкин și coaut., 1990).

Utilizarea fibroscopiei în chirurgia endolaringiană a papilomului laringian deocamdată nu a căpătat o răspândire largă. Această metodă prezintă interes în tratamentul bolnavilor cu papiloame ale laringelui ca o intervenție mai menajantă, efectuată sub anestezie locală, ținând cont de lipsa în prezent a metodelor de tratament care ar preîntâmpina apariția recidivelor, ceea ce face ca bolnavii să fie supuși intervenției chirurgicale sub narcoză de repetate ori.

**Scopul lucrării** este de a demonstra eficiența chirurgiei fibroendoscopice în tratamentul papilomatozei laringiene la maturi.

**Material și metode.** Lucrarea de față prezintă un lot de studiu de 51 pacienți (bărbați – 40, femei – 11) cu tumori benigne laringiene, care au fost supuși intervențiilor chirurgicale fibroendoscopice. Vârsta pacienților oscila între 19 și 77 de ani (în medie – 44 ani). Examenul histologic a confirmat natura benignă a afecțiunilor laringiene. După extinderea procesului, afecțiunile s-au distribuit în modul următor: papilom solitar (17), papilomatoză diseminată limitată (8), papilomatoză difuză (26).

Scopul intervenției chirurgicale în toate cazurile

a fost ablația completă a neoformațiunilor vizibile. S-au aplicat următoarele metode de intervenții chirurgicale (tabelul 1): ablație mecanică – la 5 pacienți, fotodistrucție – la 35, ablație mecanică în combinație cu fotodistrucție – la 2 bolnavi, diatermoexcizie în combinație cu fotodistrucție – la 5 pacienți, ablație mecanică urmată de diatermoexcizie combinată cu fotodistrucție – la 4.

Tabelul 1

**Tipurile intervențiilor efectuate pentru ablația papiloamelor laringiene**

Tipul intervenției	Nr. pacienți
Ablație mecanică	5
Fotodistrucție	35
Ablație mecanică+fotodistrucție	2
Diatermoexcizie+fotodistrucție	5
Abl. mecanică+diatermoexcizie+fotodistrucție	4
<b>ÎN TOTAL</b>	<b>51</b>

Intervențiile au fost efectuate cu ajutorul fibrobronhoscopului. Ablația mecanică se realiza cu ajutorul forcepsului, fotovaporizarea leziunilor – cu laserul „Nd:YAG” prin ghid flexibil, introdus în canalul de manipulații al fibroscopului fără afectarea profundă a corzilor vocale. Diatermoexcizia se făcea cu ansa de polipectomie.

Intervențiile s-au efectuat sub anestezie locală cu sol. de lidocaină 2%, după premedicația intramusculară prealabilă cu sol. atropină sulfatis 0,1%-1,0 ml, sol. dimedrol 1%-1,0 ml, sol. seduxen 0,5%-2,0 ml. În unele cazuri s-a administrat sol. morfină 1%-1,0 ml. Într-un caz (papilomatoză difuză stenoizantă cu afectarea bilaterală a porțiunilor glotice și supraglotice ale laringelui) fibroscopia a fost combinată cu laringoscopie suspendată, sub anestezie generală cu ventilație artificială prin traheostomă.

Numărul ședințelor necesare pentru eradicarea completă a neoformațiunilor vizibile depindea de extinderea afecțiunii și tolerarea individuală a intervenției chirurgicale de către pacient și oscila de la 1 până la 7 (în medie – 2) ședința. La 28 pacienți (54,9%) ablația leziunilor s-a efectuat într-o ședință (tabelul 2).

25 (49,01%) din pacienții operați nu au fost spitalizați.

Tabelul 2

**Numărul ședințelor necesare pentru eradicarea neoformațiunilor**

Nr. ședințelor/pacient	Nr. pacienți
1	28
2	20
7	3

**Discuții.** În toate cazurile au fost obținute rezultate funcționale bune (eradicarea completă a neoformațiunii vizibile). În papilomul solitar la o pacientă a fost depistată o tumoare recidivantă peste 51 luni după ablația mecanică, care a fost înlăturată prin diatermoexcizie combinată cu fotodistrucție, având efect favorabil. În papilomatoza difuză de laringe la 18 din 26 pacienți periodic (de la 4 până la 14 luni după ultima intervenție) se depistau formațiuni recidivante. În aceste cazuri se efectuau ședințe repetate de eradicare endoscopică.

**Concluzii:**

- Tratamentul chirurgical efectuat cu rezultate funcționale bune demonstrează eficiența înaltă a metodei în eradicarea proliferărilor papilomatoase de laringe.

- Putem afirma că chirurgia fibroendoscopică, având unele avantaje față de metodele tradiționale de tratament (efect economic, traumatism minim), poate fi utilizată ca metodă de alternativă eficace în tratamentul pacienților maturi cu papilomatoză de laringe.

**Bibliografie selectivă**

1. Dercay C.S. *Recurrent respiratory papillomatosis*. In: Laryngoscope, 2001, vol. 111, no. 1, p. 57-69.
2. Mihok Gy., Ribari O., Sassy-Dobray G., Szabo Gy. *Szendioxid lezersebeszeti berendezes (Tungstram TLS 61) alkalmazasaval nyert tapasztalataink a gege microsebeszeteben*. In: Ful-orr-gegegyogy, 1988, vol. 34, no. 1, p. 1-7.
3. Elo J., Mate Z. *Combined therapy with Isopriposine and CO2 laser microsurgery for the treatment of laryngeal papillomatosis*. In: Arch. Otorhinolaryngol., 1988, vol. 244, no. 6, p. 342-345.
4. Chaput M., Ninane J., Gosseye S., Moulin D., Hamoir M., Claus D., Francis Ch., Richard F., Vermynen Ch., Cornu G. *Juvenile laryngeal papillomatosis and epidermoid carcinoma*. In: J. Pediatr., 1989, vol. 114, no. 2, p. 269-272.
5. Pop T., Matic C., Beligăr O. și a. *Papilomatoza laringiană a adultului*. In: Al XXX-lea Congres Național ORL. Craiova, 18-21 septembrie 2002, p. 53.
6. Poenaru M., Cotulbea S., Doros C. și a. *Microchirurgia endoscopică cu laser CO<sub>2</sub> în tratamentul afecțiunilor benigne laringiene*. In: Al XXX-lea Congres Național ORL. Craiova, 18-21.IX.2002, p. 39-41.
7. Пачес А. И., Ольшанский В. О., Любаев В. Л., Туок Т. Х. *Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани*. Москва, Изд. Медицина, 1988, 303 с.
8. Погосов В. С., Антонив В. Ф., Банарь И.



М. *Микроскопия и микрохирургия гортани и глотки*. Кишинев, Изд. Штиинца, 1989, 229 с.

9. Улоза В. Д. *Атлас болезней гортани*. Вильнюс, Изд. Мокслас, 1986, 203 с.

10. Чирешкин Д. Г., Дунаевская А. М., Тимен Г. Э. *Лазерная эндоскопическая хирургия верхних дыхательных путей*, Москва, Изд. Медицина, 1990, 192 с.

11. Иванченко Г. Ф., Каримова Ф. С. *Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении папилломатоза гортани*. В: Вестн. оторинолар., 2000, № 1, с. 44-49.

12. Плужников М. С., Лескин Г. С., Гир Ем Ен. *Некоторые аспекты эндоларингеальной лазерной хирургии*. В: Актуальные проблемы лазерной медицины, Москва, 1990, с. 49-52.

### Rezumat

Intervenții fibroendoscopice sub anestezie locală au fost efectuate la 51 de pacienți cu papilomatoză laringiană. În 50% din cazuri operațiile au avut loc fără spitalizarea pacienților. A fost folosită vaporizarea cu ajutorul laserului "Nd:YAG", la unii pacienți a fost combinată cu diatermoexcizie și ablația mecanică. Eradicarea completă a leziunii vizibile a fost posibilă în toate cazurile. În 28 de cazuri (54,9%) eradicarea a fost obținută într-o ședință. Rezultatele obținute demonstrează că metoda propusă este eficientă în papilomatoza laringiană la maturi, care are un efect economic considerabil și poate fi utilizată ca o alternativă a chirurgiei tradiționale.

### Summary

51 patients with laryngeal papillomatosis underwent fibroendoscopic interventions under the topical anesthesia. In 50% of cases surgery was performed on outpatient basis. "Nd:YAG" laser vaporization, in some patients combined with diathermoexcision and mechanical removal, was used. Complete eradication of the visible lesion was possible in all the cases. In 28 cases (54,9%) eradication was obtained in one session. The obtained results demonstrate that the method proposed is an effective treatment for laryngeal papilloma in adults that has a considerable economic effect and can be used as an alternative to conventional surgery.

### Резюме

Фиброэндоскопические вмешательства под местной анестезией были проведены 51 пациенту с папилломатозом гортани. В 50% случаев операции были проведены амбулаторно.

Использована лазерная деструкция с помощью лазера „Nd:YAG”, у некоторых пациентов – в сочетании с диатермическим удалением. Полное удаление видимых поражений было достигнуто во всех случаях. В 28 случаях (54,9%) была достигнута полная эрадика-

ция за один сеанс. Результаты показывают, что предложенный метод является эффективным в лечении папилломатоза гортани у взрослых. Данный метод имеет значительный экономический эффект и может быть использован как альтернатива традиционной хирургии.

## UTILIZAREA CHIRURGIEI FIBROENDOSCOPICE ÎN TRATAMENTUL LEZIUNILOR CRONICE HIPERPLASTICE ALE LARINGELUI

Dr. *Petru Gurău*, conf. univ. dr. *Eusebiu Sencu*  
IMSP SCR

**Actualitatea problemei.** Procesele hiperplastice de origine inflamatorie, în special discheratozele laringiene, se află printre maladiile cu potențial sporit de malignizare. Frecvența malignizării laringitei hiperplastice cu cheratoză atinge 5-34,5% (M.G. Барадулина și coaut., 1980; Ф.И. Чумаков și coaut., 1981; Т. Barta, 1980; К. Laniado și coaut., 1981; J. Tocik, 1981). Procentajul transformării pahidermiei în cancer, după datele unor autori, variază de la 2% până la 37,5% (А.И. Пачес și coaut., 1988). Eradicarea eficientă a acestor leziuni prezintă o cale reală de profilaxie a cancerului laringian.

Metoda predilectă în tratamentul maladiilor precancerose ale laringelui în prezent este intervenția chirurgicală endolaringiană (А. И. Пачес și coaut., 1988; В. С. Погосов și coaut., 1989; В. Д. Улоза, 1986; Е. З. Мирошникова, Л. А. Черкасский, 1982; В. Sllamniku și coaut., 1989). Radioterapia în tratamentul acestor maladii nu doar că nu este eficientă, ci și favorizează malignizarea lor (В. С. Погосов și coaut., 1989; Е. З. Мирошникова, Л. А. Черкасский, 1982; В. Д. Улоза, 1986; J. P. Hague-nauer și coaut., 1987; D. Solomon și coaut., 1985; А. L. Borja, 1985).

Utilizarea fibroscopiei în chirurgia endolaringiană a leziunilor hiperplastice ale laringelui deocamdată nu a căpătat o răspândire largă. Studiarea posibilităților aplicării metodei fibroscopice în leziunile hiperplastice ale laringelui merită atenție, deoarece intervenția se efectuează sub anestezie locală, adică este o operație mai menajantă, fapt deosebit de important pentru bolnavii cu statut somatic nefavorabil și cu un risc înalt în cazul intervenției chirurgicale tradiționale.

**Scopul lucrării** este de a demonstra eficiența chirurgiei fibroendoscopice în tratamentul proceselor hiperplastice cronice ale laringelui.



**Material și metode.** Lucrarea a fost efectuată pe un lot de 65 de pacienți (bărbați – 54, femei –11) cu procese cronice hiperplastice ale laringelui care au fost supuși intervențiilor chirurgicale fibroendoscopice. După structura nozologică, afecțiunile s-au distribuit în modul următor (tabelul 1): hiperplazie polipoidă a plicelor vocale, inclusiv pe fond de laringită cronică hiperplastică (24), laringită cronică hiperplastică cu hiperkeratoză (10), leucoplazie (11), leucokeratoză (8), pahidermie (12).

Tabelul 1

**Structura nozologică a leziunilor cronice hiperplastice ale laringelui**

Afecțiunea	Nr. pacienți
Hiperplazie polipoidă a plicelor vocale	24
Laringită cron. hiperpl. cu hipercheratoză	10
Leucoplazie	11
Leucocheratoză	8
Pahidermie	12
ÎN TOTAL	65

Examenul histologic a confirmat în toate cazurile natura benignă a afecțiunilor laringiene. Dimensiunile leziunilor oscilau de la 0,3 cm până la 2,5 cm.

Intervențiile s-au efectuat sub anestezie locală cu sol. lidocaină 2%, după premedicația intramusculară prealabilă cu sol. atropină sulfatis 0,1%-1,0 ml, sol. dimedrol 1%-1,0 ml, sol. seduxen 0,5%-2,0 ml. În unele cazuri s-a administrat sol. morfină 1%-1,0 ml.

Scopul intervenției chirurgicale în toate cazurile a fost ablația totală a leziunilor patologice vizibile (polipilor edematoși sau focarelor de discheratoză). S-au aplicat următoarele tipuri de intervenții chirurgicale: fotodistrucție – la 55 (88,7%) pacienți, diatermoexcizie în combinație cu fotodistrucție – la 7 (11,3%) bolnavi.

Intervențiile se efectuau cu ajutorul fibrobronhoscopului. Tehnica chirurgicală a constat în fotovaporizarea leziunilor cu ajutorul laserului „Nd:YAG”, prin ghid flexibil introdus în canalul de manipulații al fibroscopului, fără afectarea structurilor profunde ale corzilor vocale. Diatermoexcizia se efectua cu ajutorul ansei polipectomice.

Numărul ședințelor necesare pentru eradicarea completă a leziunii patologice vizibile depindea de extinderea afecțiunii și tolerarea individuală a intervenției chirurgicale de către pacient și oscila de la 1 până la 9 (în medie 1,4) ședințe. La 55 pacienți (88,7%) ablația leziunilor a fost realizată într-o singură ședință (tabelul 2).

44 (66,01%) din pacienții operați nu au fost spitalizați.

Tabelul 2

**Numărul ședințelor necesare pentru eradicarea leziunii**

Nr. ședințelor/ pacient	Nr. pacienți
1	55
2	9
9	1

**Discuții.** În toate cazurile au fost obținute rezultatele funcționale bune (eradicarea completă a leziunii vizibile). După ablația pahidermiei, în regiunea plicelor vocale în 3 cazuri s-a format granulom nespecific și a fost necesare intervenții fibroendoscopice repetate, care s-au soldat cu rezultat favorabil de lungă durată. În timpul observației dinamice (până la 5,5 ani), într-un caz (leucocheratoza porțiunii glotice a laringelui) s-a depistat recidiva leziunii, aceasta fiind tratată prin fotovaporizare fibroendoscopică repetată cu efect favorabil (tabelul 3).

Tabelul 3

**Rezultatele intervențiilor endoscopice în leziunile cronice hiperplastice ale laringelui**

Rezultate	Nr. pacienți
Eradicare completă a leziunii	65 (100%)
Recidivă	1
Formarea granulomului de laringe	3

**Concluzii:**

1. Rezultatele funcționale bune obținute în urma tratamentului menționat demonstrează eficiența înaltă a chirurgiei fibroendoscopice în eradicarea leziunilor hiperplastice cronice de laringe.

2. Intervențiile chirurgicale pot fi efectuate cu precizie înaltă, care permite ablația radicală a leziunilor.

3. Printre avantajele importante ale metodei aplicate menționăm efectul economic considerabil, obținut prin reducerea cheltuielilor letgate de spitalizare și anestezia generală.

4. Chirurgia fibroendoscopică poate fi propusă ca metodă de alternativă eficientă în tratamentul pacienților cu afecțiuni hiperplastice cronice ale laringelui.

**Bibliografie selectivă**

1. Barta T. *Chirurgická liečba chronickej hyperplastickej laryngitidy*. In: Cs. Otolaryng., 1980, sv. 29, no. 4, s. 216-219.

2. Borja A. L. *Lesiones precancerosas de la laringe*. In: Rev. int. otorinolaringol., 1985, vol. 12, no. 6, p. 323-324, 327-331.

3. Haguenaer J. P., Pignat J. C., Navailles B., Long C., Giroud C., Gaillard J. *La papillomatose corneae extensive du larynx et sa transformation maligne. A pro-*

pos de 13 observations personnelles en 15 ans. In: Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac., 1987, vol. 104, no. 7, p. 509-512.

4. Laniado K., Mann W., Metzner A. *Untersuchungen zur Entstehung eines Karzinoms aus einer Epitheldysplasie der Kehlkopfschleimhaut.* In: Laryng. Rhinol. Otol., 1981, bd. 60, no. 2, s. 571-572.

5. Poenaru M., Cotulbea S., Doroş C. ş. a. *Tratamentul combinat al papilomatozei laringelui prin microchirurgie endoscopică cu laser „CO<sub>2</sub>”.* În: Al XXX-lea Congres Naţional ORL. Craiova, 18-21.IX.2002, p. 50-51.

6. Pop T., Beligăr O., Matioc C. ş. a. *Chirurgia endoscopică în leziuni precanceroase laringiene.* În: Al XXX-lea Congres Naţional ORL. Craiova, 18-21.IX.2002, p. 52-53.

7. Poenaru M., Cotulbea S., Doroş C. ş. a. *Microchirurgia endoscopică cu laser CO<sub>2</sub> în tratamentul afecţiunilor benigne laringiene.* În: Al XXX-lea Congres Naţional ORL. Craiova, 18-21.IX.2002, p. 39-41.

8. Sllamniku B., Bauer W., Painter C., Sessions D. *The transformation of laryngeal keratosis into invasive carcinoma.* In: Amer. J. Otolaryngol., 1989, vol. 10, no. 1, p. 42-54.

9. Solomon D., Smith R. R. L., Kashima H. K., Leventhal B. G. *Malignant transformation in non-irradiated recurrent respiratory papillomatosis.* In: Laryngoscope, 1985, vol. 95, no. 8. p. 900-904.

10. Tocik J. *Novsie nazory na prekancerozy hrtana.* In: Cs. Otolaryng., 1981, sv. 30, no. 4, s. 244-247.

11. Барадулина М. Г., Гош Т. Е., Орлов Г. М. *Пахидермия гортани с переходом в рак.* В: Вестн. оторинолар., 1980, № 5, с. 49-51.

12. Мирошникова Е. З., Черкасский Л. А. *Пахидермия и папилломы гортани,* Киев, Изд. Здоров'я, 1982, 76 с.

13. Пачес А. И., Ольшанский В. О., Любаев В. Л., Туок Т. Х. *Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани.* Москва, Изд. Медицина, 1988, 303 с.

14. Погосов В. С., Антонив В. Ф., Банарь И. М. *Микроскопия и микрохирургия гортани и глотки.* Кишинев, Изд. Штиинца, 1989, 229 с.

15. Улоза В. Д. *Атлас болезней гортани.* Вильнюс, Изд. Мокслас, 1986, 203 с.

### Rezumat

Intervenţii fibroendoscopice sub anestezie locală s-au efectuat la 65 de pacienţi cu leziuni hiperplastice cronice ale laringelui (hiperplazia polipoidă a plicelor vocale, inclusiv pe fond de laringită cronică hiperplastică – 24 cazuri, laringită cronică hiperplastică cu hipercheratoză – 10, leucoplazie – 11, leucocheratoză – 8, pahidermie – 12). În majoritatea cazurilor (65,7%), operaţiile au fost realizate

fară spitalizarea pacienţilor. A fost folosită vaporizarea cu ajutorul laserului „Nd:YAG”, la unii pacienţi combinată cu diatermoexcizie. Eradicarea completă a leziunii vizibile (polip sau focar de discheratoză) a fost posibilă în toate cazurile. În 55 cazuri (88,7%) eradicarea a fost obţinută într-o şedinţă. Rezultatele obţinute demonstrează că metoda propusă este un tratament eficient al leziunilor hiperplastice cronice ale laringelui, care are un efect economic considerabil şi poate fi utilizată ca o alternativă a chirurgiei tradiţionale.

### Summary

65 patients with laryngeal chronic hyperplastic lesions (polypoid hyperplasia of the vocal folds, inclusively on the background of the chronic hyperplastic laryngitis – 24, chronic laryngitis with hyperkeratosis – 10, leucoplakia – 11, leucokeratosis – 8, pachydermia – 12) underwent fibroendoscopic interventions under the topical anesthesia. In the majority of cases (60%) surgery was performed on outpatient basis. “Nd:YAG” laser vaporization, in some patients combined with diathermoexcision, was used. Complete eradication of the lesion (polyp or area of dyskeratosis) was obtained in all the cases. In 55 cases (88,7%) eradication was obtained in one session. The obtained results demonstrate that the method proposed is an effective treatment for chronic hyperplastic lesions of the larynx that has a considerable economic effect and can be used as an alternative to conventional surgery.

### Резюме

Фиброэндоскопические вмешательства под местной анестезией были проведены у 65 больных с хроническими гиперпластическими поражениями гортани (полипозная гиперплазия голосовых складок, в том числе на фоне хронического гиперпластического ларингита – 24, хронический гиперпластический ларингит с гиперкератозом – 10, лейкоплакия – 11, лейкокератоз – 8, пахидермия – 12 случаев). В большинстве случаев (65,7%) операции проводились амбулаторно. Использована лазерная деструкция с применением “Nd:YAG” лазера, у некоторых пациентов в сочетании с диатермическим удалением. Полная эрадикация видимых поражений гортани (полипы или дискератоз) оказалась возможной во всех случаях. В 55 случаях (88,7%) была достигнута полная эрадикация за один сеанс. Результаты показывают, что предложенный метод является эффективным способом лечения при хронических гиперпластических поражениях гортани, имеет значительный экономический эффект и может быть использован как альтернатива традиционной хирургии.

## METODE DE MIRINGOPLASTIE: ISTORIC ȘI ACTUALITĂȚI

*Andrei Antohi*, dr. în medicină, conf. univ.,  
*Sergiu Vetrician*, dr. în medicină, conf. univ.,  
*Evghenia Țivirencu*, medic-rezident  
Clinica de otorinolaringologie SCR

**Actualitatea temei.** Restabilirea integrității membranei timpanice este actualmente una dintre cele mai importante și dificile probleme ale cofochirurgiei. În prezent există o diversitate de metode chirurgicale în miringoplastie, cu utilizarea de auto-, homo- și alo-transplante. În pofida implementării noilor metode de tratament cofochirurgical, problema miringoplastiei rămâne nesoluționată definitiv. Restabilirea integrității anatomice a membranei timpanice, cu scopul ameliorării auzului, este o prioritate în otochirurgie.

Primele date istorice despre miringoplastie țin de anul 1640 și se referă la chirurgul german Marcus Banzer. El a folosit pentru închiderea perforației membranei timpanice stratul extern al vezicii biliare de porc, subțiate și unite cu un tub amplasat în conductul auditiv extern (CAE).

În 1841, Garsley a plasat un bulete de vată umezit cu ulei pe perforația membranei timpanice. Această metodă se folosește și în prezent, cu scop de a stabili preoperatoriu pronosticul miringoplastiei.

Otchirurgul Toynbee, în 1853, cu scopul de a acoperi perforația membranei timpanice, a folosit o placă subțire de cauciuc, unită cu un fir de argint pentru amplasarea mai comodă pe perforație. Proteza a fost numită „membrana timpanică artificială”.

Metoda cauterizării marginilor perforației timpanice pentru a o închide a fost descrisă de Roosa în anul 1876. În acest scop el folosea nitrat de argint. Acidul tricloracetic a fost utilizat de către Okuneff în 1895. În 1919 Yoyrit și mai târziu Linn au observat mai multe reușite după cauterizarea multiplă a perforației cu aplicarea ulterioară a unui mentor de bum-bac, prelucrat cu ulei.

Metoda chirurgicală de restabilire a membranei timpanice a fost introdusă de Berthold în 1878, fiind numită „miringoplastie”. El plasa un mentor de leucoplast pe perforație pentru 3 zile, pentru mobilizarea epiteliului, apoi aplica o grefă subțire cutanată. Metoda lui Berthold a fost utilizată de Ely (1881), Tangeman.

Eșecurile în miringoplastie au stopat perfecționarea acestei intervenții până la începutul anilor '50 ai secolului XX.

În 1952 Wullstein, apoi Zollner în 1953 publică metoda da miringoplastie cu un lambou cu-

tanat gros, liber cu o rată performantă de reușită. Grefa era prelevată de pe braț sau din regiunea retroauriculară. Aceiași chirurghi au folosit pentru prima dată microscopul chirurgical în miringoplastie. Pe parcursul a câțiva ani, grefa cutanată a fost transplantul de elecție în miringoplastie. În scurt timp, dezavantajele acestei metode au devenit evidente: descuamarea excesivă în CAE, care necesită toaleta frecventă, apariția multiplelor perforații cauzate de prezența foliculilor piloși, glandelor sebacee și sudoripare.

În 1956 Zollner, urmând sugestia lui Unterberger, primul a utilizat grefa din fascia lata. În 1958 Heermann a început să folosească autofascia temporală. În 1960, independent unul de altul, Shea și Tabb au descris miringoplastia cu utilizarea grefei de venă. Wullstein folosește grefa labială (1961).

La începutul anilor '60 Ringenberg și Sterkers au propus utilizarea țesutului adipos, obținut din lobulul auricular, abdomen sau fese. Raportul lor conține 65 de cazuri operate, cu un succes de 85%.

Avantajele țesutului conjunctiv, în comparație cu grefele de piele, în scurt timp au devenit evidente în legătură cu înaltul grad de reușită (până la 97,5%).

O varietate impunătoare de homogrefe au fost propuse pentru miringoplastie, mai ales materiale conservate: scleră, valve aortale, pericard (Tranbetta, 1960); peritoneu (Birch, 1961); meninge. Transplantele, de obicei, erau conservate în mertiolat sau alcool etilic de 70%. O răspândire largă a avut folosirea de homogrefe miringiene conservate. În 1966, Marquet raportează despre 85% succes în folosirea homogrefei timpanice conservate în cialit. Chelet, în 1967, raportează despre succese modeste în utilizarea homogrefei miringiene proaspete. Glasscock și House relatează rata de succes de 72% în metoda cu conservarea homogrefei timpanice în alcool etilic. Rata a sporit până la 90% după conservarea în formaldehidă de 0,1%.

Conservanții folosiți pentru homogrefe îndeplinesc câteva funcții: antibacteriană, dehidrativă (grefa devine mai ușor de manipulat), diminuează activitatea antigenică. În afară de aceasta, e de menționat că grefa formalinizată are proprietăți mai bune de vascularizare și revitalizare.

În prezent prezervarea grefei miringiene se face cel mai bine prin combinarea tehnicilor Marquet-Pepkins. Grefa se recoltează, se fixează cu soluție de formaldehidă 4% tamponată (Perkins) cu soluție de acid acidoacetic la un pH de 5,6, în care se păstrează 2 săptămâni. Apoi se deseacă grefa și se spală, iar țesutul este prezervat în continuare în soluție apoasă 1:2000 de clorură de sodiu și compuși organo-mercuriali (Ataman T.).

Mateas, în 1972, a studiat utilizarea homocon-



centratului de fibrinogen purificat în miringoplastie. Cronkite și Tarlov au folosit film de fibrină prelucrat cu trombină. Acest adeziv a fost comercializat în Europa sub denumirea „tissel”. Preparatul conținea concentrat-pulbere de fibrinogen uman și factorul XIII de coagulare. Sub denumirea de „tissucol”, un preparat similar, folosea Cycukoto, Șotkovskaia N., Borisenko B.

Un neajuns al acestei metode este fibrinoliza, ce apare peste 1,5–2 săptămâni, care aduce la dezintegrarea țesuturilor lipite (Хечинашвили). O problemă majoră o constituie riscul la care este supus bolnavul în caz de reacție imună, infecție cu hepatită sau SIDA.

În 1994, la catedra ORL a USMF „Nicolae Testemițanu”, S. Vetrician, în colaborare cu B. Topor, au propus metoda de miringoplastie cu utilizarea grefei de osteomatrix forte. Transplantul prezintă lamele ultrasubțiri cu grosimea 100-300 micrometri, obținute din țesutul osos uman și saturate cu hematogenat embrional de colagen, proteine morfogenetice și factor embrional de regenerare.

Heterogrefele (țesut preluat de la altă specie) nu au cunoscut o largă răspândire și prezintă mai mult interes istoric sau statistic.

La acest capitol sunt de menționat membrana amniotică, membrana placentară (Ts Ao, 1960); seroasa de cecum de oaie (Iansen, 1972); valve aortice (Kosoy, 1968; Cornish, 1968); vena jugulară de vițel (Gamoletti, 1984) [Ataman T.]

Din materialele nonbiologice au fost folosite metilmetacrilatul și cianacrilatul. Etil, fluoroakil, metil și butil – forme ale adezivului de cianacrilat – au fost studiate în miringoplastie. Koktai și mai apoi Portman au luat decizia de a abandona cercetările, din cauza toxicității evidente a acestor agenți.

În prezent între chirurghi nu există o unanimitate în privința alegerii tipului de transplant și a tehnicii manevrei chirurgicale în miringoplastie.

Totuși, trecând în revistă datele din literatură, otolaringologii preferă utilizarea autogrefelor – aproximativ 50%. Autofascia temporală este folosită în 46% din cazuri. Restul revine pericondrului tragal, conchal, țesutului adipos și venei.

Din homogrefe autorii preferă fascia temporală formalinizată, dura mater, vena.

Alogrefele sunt reprezentate în 60% de „pielea artificială” – aloderm.

### Concluzii

1. Deși există o mare diversitate de materiale folosite în otolaringologie și, în special, în miringoplastie, în prezent nu există unul ideal (panacic).

2. Majoritatea otolaringologilor preferă utilizarea autogrefelor în miringoplastie.

3. Cu toate eșecurile prezentate, rata reușitei în miringoplastie, la ora actuală, este destul de înaltă (65-97,5%).

### Bibliografie selectivă

1. Ataman T. *Cofochirurgie*, 1993, p. 190-99.
2. Ataman T. *Otologie*, 2002, p. 388-392, 415-437.
3. Borcowski G., Sudhaff H. *Autologous perichondrium-cartilage graft in miringoplasty*. In: *Laryngoscope*, 1999 feb. 78(2), p. 68-72.
4. Benecke I. *Tympanic membrane grefting with aloderm*. In: *Laryngoscope*, 2001 sept., p. 1525-1527.
5. Harriman M., Westerbrg B. *Formaldehyde fascia-form timpanoplasty*. *Journal otolaryngology*, 2001, dec., p. 352-354.
6. Maeta M., Saito R. *A clinical comparison of orthodox myringoplasty and a simple method with fibrin glue*. *Nippon Iibiikoka Gakkai*, 1998 sept., 101 (9), p. 1062-1068.
7. Makowski A., Zielinski A. *The use of ox's vein for myringoplasty*. In: *Otolaryngol. Polska*, 1998, 52(3), p. 1311-1315.
8. Murbe D., Zahnert T. *Acoustic properties of different cartilage reconstruction techniques of the tympanic membrane*. In: *Laryngoscope*, 2002 oct., 112 (10), p. 1769-1776.
9. Shambaugh G., Gelasscock M. *Surgery of the year*. 1980, p. 416-420.
10. Vetrician S. *Miringoplastia cu utilizarea biomaterialului osteomatrix forte*. Teză de doctor în științe medicale, 1999.

### Rezumat

Deși are o istorie de aproape patru secole, închiderea chirurgicală a perforației timpanice rămâne o problemă actuală în otolaringologie. A fost propusă o multitudine de grefe pentru miringoplastie, însă varianta optimă a grefei rămâne o întrebare deschisă. Din aceste considerente, orice studiu, ce are drept scop perfecționarea metodelor de miringoplastie cu utilizarea diverselor tipuri de grefe, este actuală.

### Summary

In spite of almost four centuries of history the closure of tympanic membrane perforations remains an actual problem in deafness surgery. Big amount of grafting in miringoplasty was proposed. That's why these data present both historical and practical interest.

### Резюме

Несмотря на историю в почти четыре века, хирургическая пластика барабанной перепонки до сих пор представляет собой актуальную проблему кофохирургии. Было предложено множество трансплантов для мiringопластики. Все же оптимальный вариант транспланта остается открытым вопросом. Из этих соображений, усовершенствование методов мiringопластики с использованием различных типов трансплантов остается актуальным.



**PRIMA EXPERIENȚĂ DE UTILIZARE  
A PLASMACOAGULATORULUI ÎN  
AMIGDALECTOMIE**

**A. Gagauz**, conf. univ., dr. în medicină,  
**M. Tanurcova**, medic otorinolaringolog  
Catedra de Otorinolaringologie,  
USMF “Nicolae Testemițanu”  
CO “Microchirurgia ochiului”, secția ORL

**Introducere:** Amigdalita cronică este inflamația cronică a amigdalelor palatine, ce se manifestă prin angine repetate. Anginele sunt cauzate de agenți microbieni (bacterii, virusuri, fungi), și constituie una dintre cele mai frecvente patologii ORL. Circa 10–50% din populație suferă de amigdalită cronică. Procesele autoimune prezente în țesutul limfatic amigdalian favorizează dezvoltarea complicațiilor sistemice în organism și înrăutățesc patogenia lor. Organizația Mondială a Sănătății apreciază că amigdalita cronică este cauza a mai mult de 120 de afecțiuni ale organismului uman. Deci, prin consecințele sale asupra sănătății populației prezintă nu numai o problemă medicobiologică, ci și una socială [1, 3].

Amigdalectomia e indicată atunci când are loc decompensarea funcțiilor amigdalelor. Tehnologia

amigdalectomiei rămâne neschimbată pe parcursul a multor ani, se schimbă doar mijloacele tehnice prin care sunt efectuate operațiile. Principala sarcină a medicului-chirurg în timpul amigdalectomiei este îndepărtarea completă a țesutului amigdalian, cu pierderi de sânge și traumatizarea țesuturilor adiacente minime. Sunt cunoscute următoarele metode tehnice de amigdalectomie: tradițional-chirurgicale, cu laser chirurgical, criogene, cu ultrasunet, electrochirurgicale [4, 6].

**Obiectivele lucrării:** găsirea metodei optime de înlăturare a amigdalelor palatine, ceea ce ar permite efectuarea operației de amigdalectomie în staționarele de o zi.

**Materiale și metode.** În secția ORL a centrului oftalmologic “Microchirurgia ochiului”, timp de șase luni au fost sub supraveghere 85 de pacienți cu diagnosticul clinic de amigdalită cronică, formă decompensată. Vârsta lor variază între 16 și 58 de ani. În perioada preoperatorie a avut loc un control complex al pacienților: colectarea acuzelor și determinarea istoricului bolii, cercetarea microbiologică.

Conform metodei alese de tratament chirurgical al amigdalitei cronice, pacienții au fost împărțiți în 3 grupuri: I – 40 pacienți (47%); II – 35 (41,17%); III – 10 pacienți (11,83%).

Tabelul 1

*Repartizarea pacienților în funcție de vârstă și sex*

<i>Vârsta (ani)</i>	<i>16-25</i>	<i>26-35</i>	<i>36-45</i>	<i>46-60</i>	<i>total</i>
<i>Sex</i>					
masculin	4	11	7	-	22 (25,9%)
feminin	10	30	16	7	63 (74,1%)
în total	14	41	27	3	85 (100%)

Tabelul 2

*Scara de estimare din cinci puncte*

<i>Nr.</i>	<i>Criterii</i>	<i>puncte</i>				
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
1	T <sup>0</sup> corpului	36,6-37	37,1-37,3	37,4-37,7	37,8-38	Mai mult de 38
2	durere	nu	Durere ușoară la înghițire	Durere moderată la înghițire	Durere pronunțată la înghițire	Permanentă, nu e cauzată doar de înghițire
3	iradiere a durerii în ureche	Plus 1 punct				
4	edem	nu	al limbii minor	al limbii, arcului moderat	al limbii, arcului, moderat	al limbii, arcului, pronunțat
5	hiperemie	nu	minoră a arcului	moderată a arcului	pronunțată, difuză	pronunțată, difuză cu infiltrați
6	fibrină	rămășițe în adâncimi de nișe	subțire, albicioasă, până la 1/3 a zonei rânii	densă, până la 1/2 a zonei rânii	densă, mai mult de 1/2 a zonei rânii	densă, de culoare gri, acoperă întreaga suprafață a rânii

Tabelul 3

**Dinamica tabloului orofaringoscopic**

Semne Zile	Edem			Hiperemie			Depuneri de fibrină		
	I gr.	II gr.	III gr.	I gr.	II gr.	III gr.	I gr.	II gr.	III gr.
Prima zi	2,15	2,52	3,6	2,25	2,8	3,7	4,5	4,7	5,0
a 3-a zi	1,4	1,9	2,9	1,3	1,7	2,9	3,1	3,6	4,2
a 5-a zi	1,1	1,3	2,4	1,0	1,3	2,1	2,0	2,7	3,3
a 7-a zi	1,0	1,0	1,8	1,0	1,0	1,7	1,2	1,5	2,8

Pacienților din I grup li s-a efectuat amigdalectomie cu plasmă rece cu aparatul “PEAK Chirurgical PULSAR Generator”, care are două moduri de funcționare – ablație și coagulare. Operația a fost efectuată în conformitate cu sedoanalgezia intravenoasă. În timpul intervenției, simultan cu eliminarea țesutului amigdalian, are loc coagularea vaselor în caz de hemoragie. Durata operației – 15-20 de minute.

La al doilea grup de pacienți li s-a efectuat amigdalectomia cu laser. S-a folosit laserul CO<sub>2</sub> chirurgical “Lancet-2”, cu o lungime de undă de 1,06 mcm, o radiație de ieșire 0,1-12 W, în modul de undă continuă.

La al treilea grup de pacienți a fost realizată metoda clasică de amigdalectomie [1, 3, 5, 7].

**Rezultate și discuții.** În termen de 10 zile de la intervenția chirurgicală a fost efectuată înregistrarea intensității sindromului dureros postoperatoriu pe o scară de cinci puncte, în plus se estima prezența și intensitatea fenomenelor reactive locale în orofaringe (cum ar fi edem țesuturilor moi ale faringelui, congestia mucoasei, cantitatea depunerilor de fibrină). Scara special concepută de cinci puncte asigură concretizarea și vizualizarea dinamicii pacienților din cele trei grupuri concurente [2, 3] (tabelul 2).

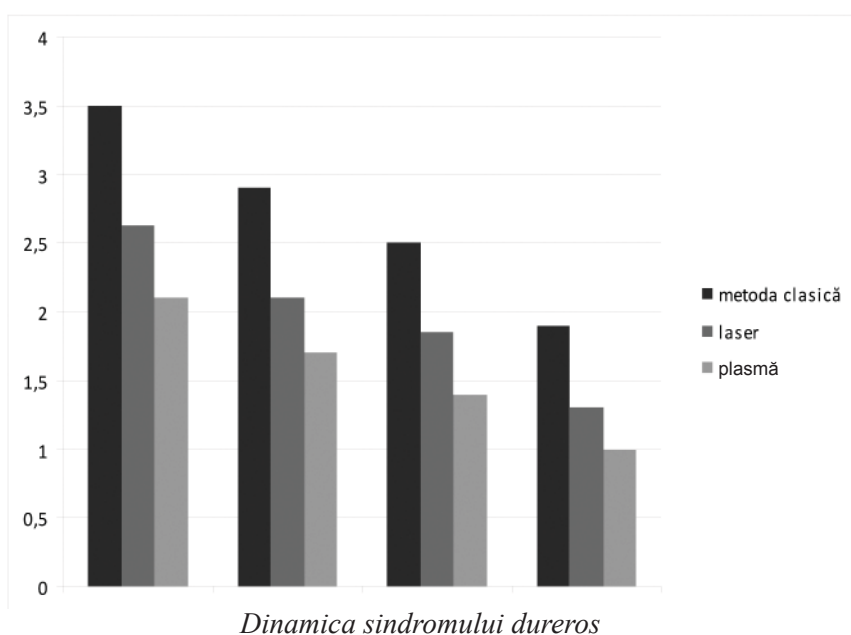
Perioada postoperatorie la pacienții după amigdalectomia cu plasmă rece a decurs favorabil, fără complicații. În primele două zile postoperatorii a avut loc un disconfort ușor sau o durere moderată la deglutiție.

Faringoscopic s-a înregistrat edem neaccentuat al pelierelor palatine și ale uvulei. Majoritatea pacienților din acest grup au fost externati din spital în ziua intervenției chirurgicale, după 3-4 ore.

Modificările locale reactive la bolnavii supuși amigdalectomiei cu laserul CO<sub>2</sub> au fost mai pronunțate în perioada postoperatorie timpurie, comparativ cu pacienții din primul grup, au fost remarcate dureri nesemnificative, mai ales la deglutiție. Durata medie a sindromului dureros a fost de 3-4 zile.

Cel mai pronunțat și prelungit sindrom dureros, edem local, hiperemie s-a observat la pacienții din al treilea grup, ceea ce a extins durata lor de spitalizare. La trei bolnavi din acest grup durerile la deglutiție au persistat timp de 10 zile.

**Concluzii.** Amigdalectomia cu plasmă rece reprezintă, așadar, cea mai optimă metodă de tratament chirurgical pentru amigdalitele cronice, asigură lipsa unui efect de ardere, ceea ce reduce semnificativ severitatea fenomenelor jet și durerilor în perioada



postoperatorie. În plus, stratul de plasmă are un efect de coagulare, care îi permite chirurgului să lucreze într-un “mediu uscat”, fiind redus semnificativ riscul de hemoragie postoperatorie. Construcția convenabilă a electrozilor permite abordarea țesuturilor în locuri greu accesibile. Toate acestea măresc viteza și calitatea lucrului chirurgului. Astfel, se reduce durata de spitalizare a pacientului, ceea ce oferă posibilitatea de intervenție și în condiții de ambulatoriu [4–7].

#### Bibliografie selectivă

1. Anna H. *Messner Tonsillectomy*. In: *Operative Techniques in Otolaryngology* 2005, p. 224-228.
2. Brown P. et al. *Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage*. In: *Lancet*, 2004, 364, p. 697-702.
3. Burton M.J. and Doree C. *Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007.
4. Parsons S.P., Cordes S.R., and Comer B. *Comparison of posttonsillectomy pain using the ultrasonic scalpel, coblator, and electrocautery*. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2006, 134, p. 106-113.
5. Remacle M., Keghian J., Lawson G., Jamart J. In: *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2003, vol. 260, no. 8, p. 456-459.
6. Shah U.K., Galinkin J., Chiavacci R., Briggs M. In: *Head and Neck Surg.*, 2002, 128, p. 672–676.
7. Shah U.K., Galinkin J., Chiavacci R., and Briggs M. *Tonsillectomy by means of plasma-mediated ablation. Prospective, randomized, blinded comparison with monopolar electrocautery*. In: *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 2002, 128, p. 672-676.

#### Rezumat

Amigdalectomia cu plasmă rece reprezintă cea mai optimă metodă de tratament chirurgical pentru amigdalite cronice, reducând semnificativ severitatea fenomenelor jet și a durerilor în perioada postoperatorie, diminuând riscul de hemoragie postoperatorie. Toate acestea măresc viteza și calitatea lucrului chirurgului. Astfel, are loc micșorarea duratei de spitalizare a pacientului, ceea ce oferă posibilitatea de intervenție și în condiții de ambulatoriu.

#### Summary

Method of plasma coagulation tonsillectomy permitted to avoid intraoperative bleeding and reduce the frequency of hemorrhage in the postoperative period. Moreover, pain syndrome was virtually absent and reactive processes in soft tissues were rare. Taken together, these effects accounted for the lower rate of postoperative complications, faster patients' recovery, and shorter hospitalization time.

#### Резюме

Метод плазменной тонзиллэктомии позволил избежать интраоперационных осложнений, уменьшить частоту кровотечений в послеоперационном периоде. Практически отсутствует болевой синдром и реактивный отек в мягких тканях, что способствует более быстрому восстановлению пациентов и сокращению срока госпитализации.

### EXAMENUL HISTOLOGIC AL CORZILOR VOCALE CICATRIZATE ÎN INTERVENȚII CHIRURGICALE CU INSTRUMENTE „RECI” SAU CU LASER CO<sub>2</sub> (STUDIUL EXPERIMENTAL PE CÂINI)

*Ion Ababii*<sup>1</sup>, prof. univ., academician;  
*Boris Topor*<sup>1</sup>, dr. hab. în med., prof. univ.;  
*Lilian Șaptefrăț*<sup>1</sup>, dr. hab. în med., prof. univ.;  
*Victor Osman*<sup>2</sup>, dr. în med.;  
*Vasile Cabac*<sup>1</sup>, dr. în med., conf. univ.,  
*Boris Chirtoca*<sup>2</sup>, medic-otorinolaringolog  
<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup>SCR, Centrul Republican de Chirurgie  
 Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare  
 în ORL

Obiectivul acestui studiu a fost analiza histologică comparativă a mucoasei corzii vocale cicatrizate la 2 săptămâni și 2 luni postoperatoriu la modelul canin, după intervenții chirurgicale utilizând instrumente „reci” (foarfecă) sau laserul CO<sub>2</sub>.

Leziunile superficiale ale corzilor vocale se formează din epiteliu și lamina proprie. Trauma iatrogenă este una dintre cele mai frecvente cauze ale cicatricilor corzilor vocale [1]. Cicatricile corzilor vocale provoacă deseori disfonii semnificative, care sunt dificil de tratat prin metode contemporane terapeutice și chirurgicale. Nu există deci metode sigure și eficiente de tratament al cicatricilor, din cauza faptului înțelegerii insuficiente a modificărilor patofiziologice în procesele cicatriceale epiteliale și ale laminei proprii. În mod ideal, un model animal potrivit pentru investigații ale cicatrizării ar trebui să aibă un laringe care conține suficient țesut pentru efectuarea experimentelor, țesut similar și cu proprietăți biomecanice ca la oameni; ar trebui să fie relativ ieftin în ceea ce privește întreținerea pentru studiile de lungă durată. Cele mai frecvent utilizate modele animale în studiul laringelui sunt câinii.

Studiul prezent efectuat pe câini a demonstrat la

examenul histologic al fragmentelor tisulare ale mucoasei CV, preluate peste 2 săptămâni după operație, următoarele: la animalele supuse intervențiilor chirurgicale cu utilizarea instrumentelor „reci” s-a constatat restabilirea integrității epitelului scuamos stratificat, cu regenerare bună a laminei proprii a mucoasei CV cu o cantitate medie de fibre de colagen și fibre elastice dezorganizate (figura 1). Nu s-a determinat depunere de fibrină în spațiul intercelular. Mastocitele erau situate preponderent în ariile subepiteliale și conțineau o cantitate mare de granule metacromatice (figura 2).

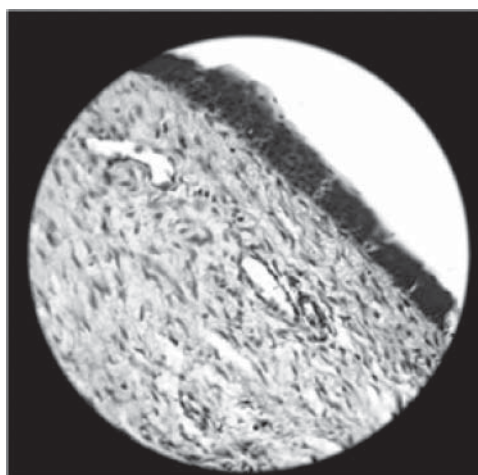


Figura 1. Cantitate mică de fibre elastice în lamina proprie a mucoasei CV la 2 săptămâni după intervenția chirurgicală la „rece” (colorație tehnică pentru fibrele elastice  $\times 400$ ).

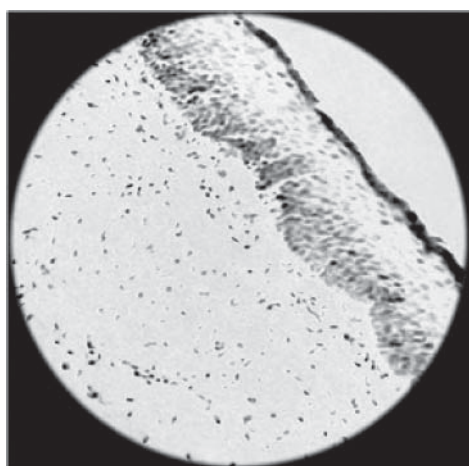


Figura 2. Mastocite situate în ariile subepiteliale în lamina proprie a mucoasei CV la 2 săptămâni după intervenția chirurgicală la „rece” (colorație albastru de toluidină  $\times 400$ ).

Dimpotrivă, în lamina proprie a mucoasei CV, preluate de la animalele supuse intervențiilor chirurgicale cu aplicarea laserului  $CO_2$ , persistă infiltrația limfomacrofageală și congestia vasculară, mai ales în ariile ei superficiale (figura 3). Remarcăm prolifera-

rea epitelului stratificat scuamos cu elemente de paracheratoză a stratului superficial. În substanța intercelulară a laminei proprii a fost depistată o cantitate neînsemnată de fibre elastice (figura 4), o cantitate medie de fibre de colagen și o cantitate mare de fibrină. Un număr mare de mastocite degranulate s-a evidențiat în imediata adiacență a vaselor congestionate.

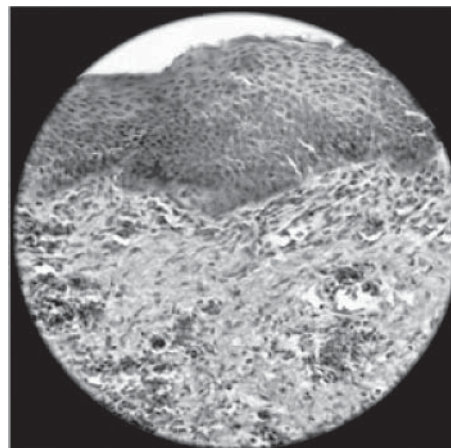


Figura 3. Infiltrație limfomacrofageală și congestivă vasculară în ariile superficiale ale laminei proprii a mucoasei CV. Proliferarea epitelului stratificat scuamos la 2 săptămâni după intervenția chirurgicală cu laser  $CO_2$  (colorație hematoxilina-eozină  $\times 400$ ).

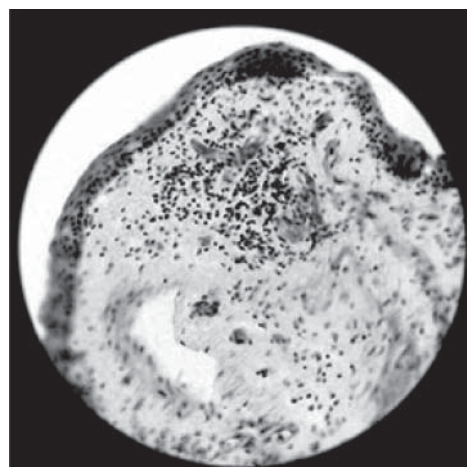


Figura 4. Cantitate mică de fibre elastice și infiltrație limfomacrofageală în lamina proprie a mucoasei CV la 2 săptămâni după intervenția chirurgicală cu laser  $CO_2$  (colorație tehnică pentru fibrele elastice  $\times 400$ ).

Examenul histologic la două luni după incizia CV prin intervenție chirurgicală cu utilizarea instrumentelor „reci” a constatat puține fibre de colagen cu traiect dezordonat în straturile superficiale ale laminei proprii a mucoasei CV. În ariile profunde ale acestei structuri s-a determinat o cantitate mare de fibre de colagen și fibre elastice (figura 5), cu traiect semior-



donat. Mastocitele erau situate preponderent subepitelial și conțineau un număr mare de granule metacromatice.

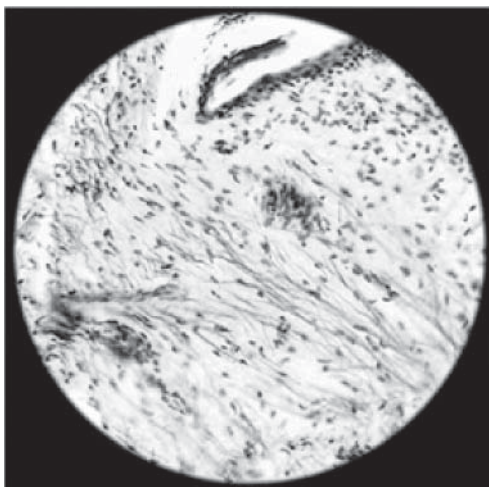


Figura 5. Numeroase fibre elastice în lamina proprie a mucoasei CV cu traiect semiordonat la 2 luni după intervenția chirurgicală la „rece” (colorație tehnică pentru fibrele elastice × 400).

La animalele supuse intervenției chirurgicale cu laser CO<sub>2</sub> au fost depistate noduri groase de fibre de collagen dezorganizat în lamina proprie cicatrizată (figura 6). Densitatea fibrelor de collagen era mare atât în straturile superficiale, cât și în cele profunde. Fibrele elastice erau puține, dezordonate, situate preponderent în ariile profunde ale laminei proprii. În interiorul cicatricei mastocitele lipseau, însă au fost depistate în număr redus și intens granulate la hotarul acesteia (figura 7).

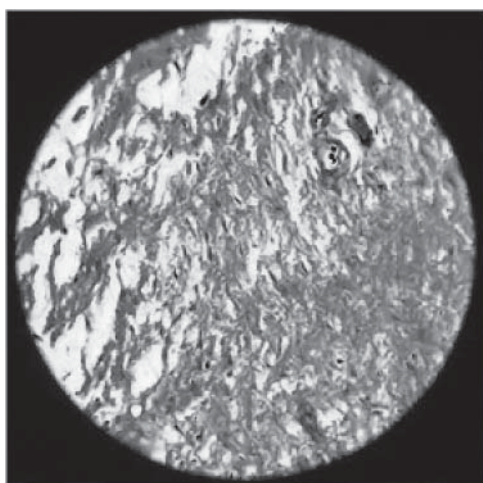


Figura 6. Fibre de collagen dezorganizat în lamina proprie a mucoasei CV la 2 luni după intervenția chirurgicală cu laser CO<sub>2</sub> (colorație tricromă Masson × 400).

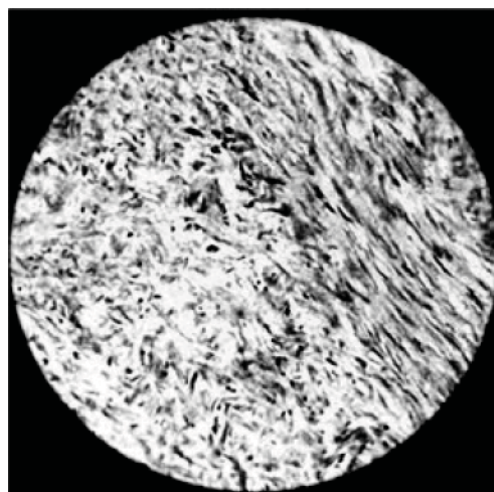


Figura 7. Mastocite cu număr sporit de granule metacromatice la hotarul cicatricei la 2 luni după intervenția chirurgicală cu laser CO<sub>2</sub> (colorație albastru de toluidină × 400).

**Discuții.** Datele obținute pun în evidență prezența inflamației la termenul de două săptămâni în lamina proprie a mucoasei corzii vocale la animalele supuse intervențiilor chirurgicale cu laser CO<sub>2</sub>. Acest proces, probabil, este o consecință a daunelor termale cauzate de energia laserului [1]. Concomitent, are loc producerea matricei extracelulare, în special a fibrelor de collagen, adică începe procesul de proliferare. Modificări similare au fost descrise și de [2]. Remarcăm prezența degranulării mastocitare tardive în jurul vaselor congestionate, care are drept efect întreținerea inflamației [3]. Totodată, remarcăm absența procesului inflamator la animalele supuse intervențiilor chirurgicale la „rece” (la același termen), precum și regenerarea bună a mucoasei faldului laringian. Peste două luni după intervenția chirurgicală la „rece” am stabilit regenerarea completă atât a epitelului stratificat, cât și a laminei proprii a mucoasei. În contrast, în rezultatul examenului histologic la două luni după traumatizare prin intervenție cu laser CO<sub>2</sub>, am determinat în lama proprie a mucoasei faldului laringian focare de țesut conjunctiv fibros dens, dezordonat, atât în ariile ei superficiale, cât și în cele profunde. În interiorul focarelor nominalizate predominau fibrele de collagen, iar fibrele elastice erau puține și dezorganizate. Mastocitele granulate erau situate la hotarele acestor focare, fapt ce demonstrează inhibiția procesului inflamator, finisat cu apariția cicatricilor. Aceste modificări în țesutul viscoelastic, fără dubii, afectează funcția mucoasei corzii vocale.

#### Concluzii:

1. Utilizarea instrumentarului „rece” (microfoarfecă și bisturiu laringian) în intervențiile chirurgicale

la câini în experiment asigură restabilirea integrității epitelului scuamos stratificat și regenerarea laminei proprii, iar aplicarea laserului CO<sub>2</sub> duce la infiltrația limfomacrofageală și congestia vasculară a țesuturilor afectate.

2. Modificările țesuturilor CV sunt mult mai severe în urma intervențiilor chirurgicale cu aplicarea laserului CO<sub>2</sub>, comparativ cu intervențiile chirurgicale efectuate cu instrumente „reci”.

3. Chirurgia „rece” este de preferat în leziunile mici ale CV, când nu se prevede o hemoragie care ar complica desfășurarea operației, evitând astfel apariția cicatricilor după chirurgia cu laser CO<sub>2</sub>.

#### Bibliografie selectivă

1. Garret C.G., Coleman J.R., Reinisch L. *Comparative Histology and vibration of the vocale folds; implications for experimental studies in microlaryngeal surgery*. In: Laryngoscope, 2000, 110, p. 814-824.
2. Ehrlich H.P. *Collagen consideration on scarring and regenerative repair*. In: Garg H.G., Longaker M.T., eds. Scarless Wound Healing. New York: Marcel Dekker, 2000, p. 99-113.
3. Raica M. *Sistemul mastocitar*. Ed. Mirton, Timișoara, 1995.

#### Rezumat

Autorii prezintă în experiment două metode microchirurgicale endoscopice, efectuate pe corzile vocale la câini. În una dintre metodele utilizate au fost instrumente „reci” (foarfeca microchirurgicală laringiană), iar în alta – laserul CO<sub>2</sub> cu examinarea morfologică comparativă a cicatricei mucoasei corzii vocale la două săptămâni și două luni post-operatoriu.

#### Summary

We present data about two different methods of surgical intervention on larynx: using classic instruments and laser CO<sub>2</sub> in experimental study. The objective of this exploration was to compare results of histological examination of vocal cords after 2 weeks and 2 months after surgical interventions on larynx with classic instruments and laser CO<sub>2</sub> (canine model).

#### Резюме

Авторы представляют результаты сравнительного экспериментального исследования двух микрохирургических методов эндоскопического вмешательства на гортани собак. Первый метод предполагает использование традиционных «холодных» хирургических инструментов (микроларингоскопические ножницы), второй метод – с использованием laser CO<sub>2</sub>. Целью работы является сравнение результатов гистологического исследования через 2 недели и 2 месяца после хирургических вмешательств.

## OFTALMOLOGIE

**PARTICULARITĂȚI ALE  
MICROCHIRURGIEI CATARACTEI  
SENELE HIPERMATURE**

*Ion Jeru*, conf. univ., dr. în medicină  
Catedra de Oftalmologie,  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Cataracta senilă reprezintă una dintre cele mai frecvente maladii oftalmologice și se caracterizează prin diminuarea progresivă a acuității vizuale, cu limitarea activității profesionale și a calității vieții pacientului afectat. De regulă, sunt afectate persoanele de peste 50 de ani. Cataracta senila este bilaterală, asimetrică și are trei forme de evoluție clinică. Etiologia și patogeniza cataractei senile nu sunt pe deplin elucidate. Cataracta hiper matură (morganiată) se manifestă prin reducerea volumului și lichefierea masei cristalinelor, cu nucleul flotant în sacul capsular (Kuhurana A. K., 2003). Incidența cataractei senile variază în plan mondial (Топалова А.В., Турыкина И.Л., 1982). Astfel în orașul Fremingheim (SUA), din numărul total de pacienți investigați oftalmologic, cataracta senilă a fost depistată în 15,5% cazuri, majoritatea fiind la vârsta de 75-85 de ani (45,9%). În India, incidența cataractei senile e de 22% la persoanele cu vârsta 50-59 ani și de 31% la persoanele de peste 60 de ani. În Islanda, cataracta e depistată în 30,1% din cazuri la populația cu o vârstă mai mare de 65 de ani. În Kenia, cataracta e determinată în 41,8%, în Anglia – 23,9%, în Germania – 8,2%, în Canada – 15,1%. În SUA 15% din cecitate le revin pacienților cu cataracte senile (Elman M.I., Miller M.T., Natalon R., 1986); în China – respectiv 25,8% (Mao Wen-Shu, Hu Tian-Sheng, 1982).

În spațiul ex-sovietic, incidența cataractei senile drept cauză a invalidității, la fel, variază în intervale diferite: Ucraina 12% cazuri, Azerbaidjan – 11,3%, în raioanele rurale a Bașkiriei – 32,2%, regiunea Primorsk (Rusia) – 23,4% (Пучковская Н.А., 1983; Пучковская Н.А., Венгер Г.Е., 1985; Пучковская Н.А., Венгер Г.Е., Красновид Т.А., 1987; Пучковская Н.А., Кравченко Л.И., 1987). E de menționat faptul că aproximativ 1/3 din maladiile oculare și mai bine de 50% din intervențiile microchirurgicale îi revin cataractei senile (Анина Е.И., 1987). Astfel, incidența intervențiilor microchirurgicale efectuate în baza cataractei senile la 1000 de locuitori în SUA, Suedia și Marea Britanie a consti-

tuit respectiv 5,4; 4,5; 1,8 (Stenevi U. et al., 1995). În țările Europei Centrale și de Est acest indice e mai redus: Estonia – 2,5; Lituania – 1,86; Letonia – 1,55; Polonia – 1,28; Cehia – 4,21; Slovacia – 2,43; Ungaria – 3,53; România – 1,26; Bulgaria – 1,73; Bosnia și Herțegovina – 1,20; R. Moldova – 1,3; Belarus – 0,8; regiunea Samara (Rusia) – 1,75. (Cocur I., Klaus V., 2001). Obiectivul lucrării a fost analiza evoluției cazurilor operate cu implant de cristalin artificial de cameră posterioară după modificarea capsulorexisului anterior.

**Material și metode.** În studiu a fost luat un lot de 164 de globi operați în perioada 2000-2010, în Clinica de Oftalmologie nr. 1 a USMF „Nicolae Testemițanu”. Vârsta pacienților fiind de 60-85 ani, toți au fost operați în baza cataractei senile hiper mature. La 82 de pacienți a fost efectuat capsulorexisul circular tradițional, la 82 de pacienți – cel modificat.

Cazurile au fost urmărite postoperatoriu la 1 an de la externare. Distribuția pe sexe a fost aproximativ egală (49% bărbați și 51% femei).

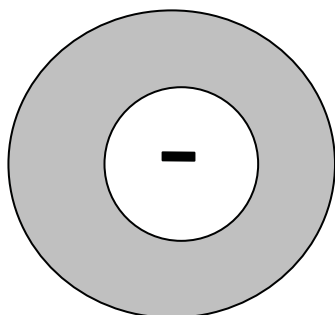
Examenul preoperator a evidențiat:

- cornee transparentă;
- cameră anterioară prezentă;
- cristalin opacifiat omogen, cu deplasarea nucleului în partea inferioară a sacului capsular;
- reflexul fundului de ochi nu se aprecia;
- selectarea valorii optice a pseudocristalinului s-a calculat ținând cont de datele autokeratorefractometriei și de datele biometrice (B-scan). În acest calcul s-a ținut cont și de corecția optică avută înainte de cataractă.

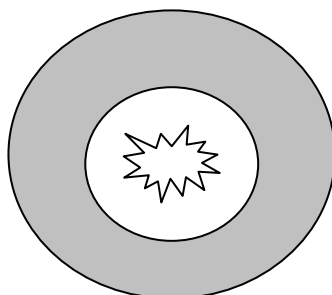
Intervențiile au avut loc la anestezia locală prin injecție retrobulbară cu xilină 2%. În toate cazurile s-a efectuat abord cornean și iridectomie periferică la 11° și 13°, marcajul capsulei anterioare cu trepan blue.

A fost folosit vâscoelasticul „apovisc”. IOL-CP practicate au fost monobloc PMMA (modele „Hannita” și „Bausch”). Actualmente putem deosebi mai multe feluri de capsulotomie: liniară, „can opener” și circulară (capsulorexisul circular) (vezi figurile).

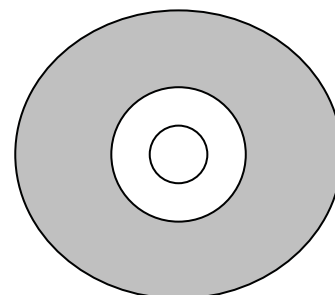
**Tehnica modificată a capsulorexisului anterior.** După marcajul capsulei anterioare cu trepan blue, se efectuează o incizie liniară a capsulei anterioare paracentral, meridianul 18° perpendicular pe limb cu o lungime de 2-3 mm. Ulterior se aspiră masele cristaliniene lichefiate în cadrul cataractei senile hiper mature. Ulterior sub capsula cristaliniată anterioară se



Capsulotomie liniară



Capsulotomie "can opener"



Capsulotomie circulară

introduce vâscoelasticul. Cu pensa capsulară se efectuează capsulorexisul circular contrar mișcării acelor de ceasornic.

**Rezultate.** Complicațiile postoperatorii imediate specifice pacienților cu cataracte senile hiperature după efectuarea capsulorexisului circular tradițional și modificat sunt reflectate în tabelul 1.

Tabelul 1

**Complicații postoperatorii imediate**

	Complicații (abs.)						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Capsulorexis circular tradițional (n=82)	63	11	28	1	7	8	8
Capsulorexis circular modificat (n=82)	58	10	26	0	6	0	0
I. Cheratiță striată (descementită)							
II. Uveită							
III. Hipertonie oculară							
IV. Hifema							
V. Pupilă deformată							
VI. Descentrarea pseudocristalinului							
VII. Bloc pupilar							

1. Cheratita striată (descementita) a fost întâlnită la majoritatea pacienților din cauza traumatismului operator al endoteliului în timpul extracției cristalinului și implantării ulterioare a cristalinului artificial la 63 (76,8%) pacienți cu capsulorexis circular tradițional și la 58 (69,5%) cu capsulorexis circular modificat. În toate cazurile ea a fost tranzitorie și s-a remis în 7-10 zile după administrarea preparatelor steroidiene, nesteroidiene și midriaticelor.

2. În majoritatea cazurilor, în prima zi postoperatorie am observat semne inflamatorii minore (congestie pericheratică, Tyndall pozitiv (+)), care au dispărut rapid sub tratament local și steroizi. În 11 (13,4%) cazuri la pacienții cu capsulorexis circular tradițional și în 10 (12,1%) cazuri la bolnavii cu capsulorexis circular modificat reacțiile inflamatorii s-au accentuat (precipitate endoteliale persistente, Tyndall +++). A

fost necesar de tratament general cu corticosteroizi (sol. dexazonă 1,0 ml (4 mg) intravenos – nr. 3). Tratamentul local a constat (0,5 ml dexazonă subconjunctival și 0,5 ml dexazonă parabulbar) instilații de preparate nonsteroidiene, steroide și midriatice.

3. Hipertonia oculară postoperatorie, declanșată în 28 (34,1%) cazuri la pacienții cu capsulorexis circular tradițional și, respectiv, în 26 (31,7%) cazuri la bolnavii cu capsulorexis circular modificat, a cedat la joc pupilar, betablocante și inhibitori de anhidrază carbonică (dorsopt 2%) local.

4. Hifema parțială (consecința iridotomiilor bazele) a fost prezentă la 1 pacient (1,2%) după efectuarea unui capsulorexis circular tradițional. Resorbția acesteia s-a produs pe parcursul primelor 24 de ore de la operație.

5. Pupila deformată a fost prezentă în 7 (8,5%) cazuri la pacienții cu capsulorexis circular tradițional și în 6 (7,3%) cazuri la cei cu capsulorexis circular modificat.

6. Descentrarea pseudocristalinului s-a determinat numai în lotul pacienților cu capsulorexis circular tradițional (8 pacienți (9,8%) cazuri). Descentrări ale pseudofacului în lotul pacienților cu capsulorexis circular modificat nu s-au determinat.

7. Blocul pupilar a fost determinat la 8 pacienți (9,8%) în cadrul practicării capsulorexisului circular tradițional. De menționat că pacienții dați au prezentat și descentrări de pseudocristalin. Blocul a fost remis în 5-7 zile după administrarea de midriatice și diuretice.

Complicațiile postoperatorii tardive la pacienții cu cataracte senile hiperature, după efectuarea capsulorexisului circular tradițional și modificat, sunt reflectate în tabelul 2.

Tabelul 2

**Complicațiile postoperatorii tardive**

	Complicații (abs.)					
	I	II	III	IV	V	VI
Capsulorexis circular tradițional (n=82)	2	3	13	8	2	2



Capsulorexis circular modificat (n=82)	0	0	12	0	0	0
I. Uveita cronică						
II. Cataracta secundară						
III. Astigmatism						
IV. Descentrarea pseudocristalinului						
V. Eroare						
VI. Sindromul Irvine-Gass						

Două cazuri (2,4%) de uveită cronică din grupul în care s-a practicat capsulorexisul circular tradițional au cedat la tratamentul general și local cu antiinflamatori nesteroidieni și steroidieni. În grupul dat, la 3 pacienți (3,7%) s-a mai declanșat și o cataractă secundară, rezolvată prin capsulotomie YAG la 3 luni de la intervenție. Astigmatismul postoperator peste 2,5 D a fost prezent în 13 cazuri (15,8%) la efectuarea capsulorexisului tradițional și, respectiv, în 12 cazuri (14,6%) la efectuarea capsulorexisului circular modificat. Descentrarea pseudocristalinului s-a determinat la 8 pacienți (9,8,% cazuri) numai în lotul cu practicarea capsulorexisului circular tradițional. Respectiv, la 2 (2,4%) cazuri a existat o eroare de putere a implantului, ceea ce a dus la o miopizare accentuată a globului respectiv în lotul pacienților cu practicarea capsulorexisului circular tradițional. Sindromul Irvine-Gass la fel a fost depistat la 2 (2,4%) pacienți la practicarea unui capsulorexis tradițional. Cazurile au fost rezolvate după prescrierea preparatelor nesteroidiene în colir și în sistem pe parcursul a 30 zile.

**Discuții.** Complicațiile postoperatorii imediate (cheratita striată, uveita, hipertonia oculară, hifema, pupila deformată) nu s-au deosebit cert în ambele loturi de studiu (cu practicarea capsulorexisului circular tradițional sau cu practicarea capsulorexisului circular modificat). O deosebire certă s-a determinat în cadrul depistării descențrărilor pseudocristalinului implantat. Prezența cazurilor cu dislocări ale cristalinului artificial s-au semnalat numai în lotul cu practicarea capsulorexisului circular tradițional. În cazurile menționate, în procesul efectuării capsulorexisului s-au produs rupturi zonulare (capsulorexisul fiind iregular). Acest fapt a determinat și declanșarea unui bloc pupilar. În cadrul practicării capsulorexisului circular modificat la introducerea apovâscului subcapsular s-a păstrat o tensiune uniformă în interiorul sacului cristalinian, facilitând în cele din urmă efectuarea unui capsulorexis regulat. La fel și complicațiile postoperatorii tardive (uveita cronică, cataracta secundară, astigmatismul postoperatoriu, eroarea la calculul pseudocristalinului, sindromul Irvine-Gass) nu s-au deosebit cu certitudine în ambele loturi de studiu (cu

practicarea capsulorexisului tradițional sau cu practicarea capsulorexisului circular modificat).

O diferență statistică s-a determinat în ambele loturi de studiu la stabilirea descențrărilor cristaliniene. 8 cazuri menționate în cadrul complicațiilor postoperatorii imediate s-au determinat și în complicațiile tardive în lotul pacienților cu practicarea capsulorexisului circular tradițional. Rezultate funcționale la externare: acuitatea vizuală (cu corecție) admisă la externare a fost cuprinsă între 0,3-0,8 la pacienții cu practicarea unui capsulorexis circular modificat și, respectiv, 0,1-0,8 la cei cu capsulorexis circular tradițional. E de menționat faptul că cea mai joasă acuitate vizuală la externare s-a determinat în lotul pacienților cu descențrări ale cristalinului, acuitatea vizuală fiind de 0,1-0,2 cu corecție. Lotul dat corespunde pacienților cu capsulorexis circular tradițional. La 1 an de la intervenția microchirurgicală, s-a semnalat aceeași legitate. Acuitatea vizuală (cu corecție) fiind de 0,4-1,0 în lotul pacienților cu practicarea unui capsulorexis circular modificat și respectiv 0,1-1,0 în lotul pacienților unde s-a practicat un capsulorexis circular tradițional. Acuitatea vizuală (cu corecție) fiind 0,1-0,2 (aceeași) în grupul pacienților cu descențrări ale cristalinilor artificiale.

#### Concluzii:

1. Descențrările cristalinului artificial ca niște complicații imediate și tardive au fost cu certitudine statistică ( $P \leq 0,001$ ) mai frecvente în cazul capsulorexisului circular tradițional.

2. Acuitatea vizuală (cu corecție) la externare a fost mai înaltă în lotul pacienților cu practicarea capsulorexisului circular modificat (0,3-0,8 și, respectiv, 0,1-0,8). La 1 an de la intervenția microchirurgicală acuitatea vizuală în loturile menționate au fost de 0,4-1,0 și, respectiv, 0,1-1,0. Acuitatea vizuală la pacienții cu descențrări de pseudocristalin la externare și la 1 an de la intervenția microchirurgicală a fost aceeași (0,1-0,2).

#### Bibliografie selectivă

1. Cocur I., Klaus V. *Cataract surgery in central and Eastern Europe*. In: Congr. Europ. Soc. Ophthal. XIII-th: Final program a. abstract book. Istanbul, 2001, p. 143.
2. Elman M.I., Miller M.T., Nalton R. *Galactokinase activity in patients with idiopathic cataracts*. In: *Ophthalmology*, 1986, vol. 93, no.1, p. 210-215.
3. Khurana A. K. *Ophthalmology*, 2003, p. 190-194.
4. Mao Wen-Shu, Hu Tian-Sheng. *An epidemiologic surgery of senile cataract in China*. In: *Chinese Medical J.*, 1982, vol. 95, nr. 11, p. 813-818.
5. Stenevi U., Lundstrom M., Thorburn W. *A national cataract register 1. Description and epidemiology*. In: *Acta Ophthal. Scand.*, 1995, vol. 71, nr. 1, p. 41-44.

6. Анина Е.И., Левтюх В.И. *Катаракта в географических регионах УССР*. В: Эффективные методы диагностики и лечения катаракты и вопросы ее патогенеза, Одесса, 1987, с. 15-16.

7. Пучковская Н.А. *Катаракта – основная устранимая причина слепоты*. In: Офтальмолог. Журнал, 1983, № 8, с. 449-452.

8. Пучковская Н.А., Венгер Г.Е. *Динамика прогрессирования различных видов возрастных катаракт и вопросы диспансеризации лиц с данной патологией глаза*. В: VI Всесоюзный съезд офтальмологов: Тез. докл. М., 1985, том. VI, с. 112-114.

9. Пучковская Н.А., Венгер Г.Е., Красновид Т.А. *Особенности течения возрастной катаракты. Диспансеризация и реабилитация больных с помутнениями хрусталика*. В: Офтальмол. Журнал, 1987, № 2, с. 72-75.

10. Пучковская Н.А., Кравченко Л.И. *Развитие возрастной катаракты у больных с общими заболеваниями организма*. В: Конференция с участием иностр. спец.: Тезисы докладов, Одесса, 1987, с. 7-8.

11. Топалова А.В., Турыкина И.Л. *Распространенность глазных заболеваний в различных регионах мира*. В: Офтальмол. Журнал, 1982, № 6, с. 374-377.

### Rezumat

Scopul lucrării este de a analiza comparativ evoluția cazurilor operate la pacienții cu cataracte senile hipermaturre cu capsulorexis anterior. 164 pacienți au fost operați în Clinica Oftalmologică Universitară din Chișinău, în perioada 2000-2010. Dislocările lentilelor intraoculare au fost mai frecvente la pacienții cu capsulorexis anterior tradițional.

### Summary

The purpose of the study is to make a comparison in the evolution of operation cases in patients with senile hypermature cataract with anterior capsulorrhexis. 164 patients have been operated in the Ophthalmology University Clinic in Chisinau during 2000-2010. Dislocations of intraocular lenses were more frequent in the patients with anterior traditional anterior capsulorrhexis.

### Резюме

Цель исследования – изучить постоперационное течение у больных с перезрелой катарактой с выполнением переднего капсулорексиса. 164 больных были оперированы в условиях офтальмологической клиники Республиканской Клинической Больницы в периоде 2000-2010. Децентрация интраокулярных линз было чаще у больных при выполнении традиционного переднего капсулорексиса.

## STRABISMUL ADULTULUI: BENEFICIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL

*Ala Paduca*<sup>1</sup>, conf. univ.,  
*Angela Garaba*<sup>2</sup>, medic-oftalmolog  
<sup>1</sup>Catedra de oftalmologie,  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup>Medic Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Mențiunile referitoare la strabismul adultului datează din Antichitate. Statui ale faraonilor egipteni cu strabism orizontal și papirusuri egiptene descriind deviațiile oculare și ambliopia justifică aceste afirmații. În ciuda istoriei documentate timp îndelungat al afecțiunilor mușchilor oculomotori și a tratamentului acestora, multiple idei false circulă încă printre oftalmologi. Mai mult, un tratament potențial eficace pentru adulții strabici, în particular cel chirurgical, nu este oferit sau este întârziat din lipsa cunoștințelor referitoare la avantajele acestuia, atât din partea cadrelor medicale, cât și din partea pacienților. Deși corectarea chirurgicală a strabismului la adulți poate fi o provocare, ea permite, în marea majoritate a cazurilor, obținerea unor rezultate funcționale satisfăcătoare. Este un fapt bine cunoscut că strabismul nu pune probleme de tehnică chirurgicală sau de dotare deosebite. Esențială este tactica operatorie, adică alegerea unei strategii care să realizeze o bună aliniere a axelor oculare și care eventual să nu necesite o reinervenție din cauza unei sub- sau supracorecții.

**Scopul studiului:** evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical al strabismului adultului.

**Material și metode.** Studiul a inclus 43 de pacienți cu strabism tratați în Clinica oftalmologică a SCR în perioada 2007-2010. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 18 și 58 de ani, majoritatea fiind încadrați în grupa de vârstă 20-29 ani. A fost o predominanță a sexului feminin (58,33%), comparativ cu cel masculin (41,67%). Bolnavii au fost evaluați prin interogare și un examen oftalmologic complet, care a cuprins aprecierea acuității vizuale, examenul refracției oculare, biomicroscopic și oftalmoscopic indirect; examenul motilității oculare în toate direcțiile mono- și binocular, cover-testul monocular și alternant cu și fără corecție optică; aprecierea vederii binoculare (testele Bagolini, Worth, stereotestele Lang și Titmus) și a gradului deviației strabice cu și fără corecție optică, la distanță și de aproape (testul Hirshbeg, testul compensării prismatice).

Tratamentul a cuprins corecție optică optimă și tratament chirurgical. Operația folosită în tratamentul chirurgical al strabismului a fost cea clasică – fie

recesie musculară, fie rezecție sau avansarea inserției musculare. Rezultatele chirurgicale au fost evaluate în medie la  $10 \pm 1,2$  zile postoperatorii.

**Rezultate.** Analizând *situația motorie*, am constatat ca 27 (62,79%) pacienți au prezentat strabism convergent, iar 16 (37,21%) – strabism divergent. În funcție de *formele patogenice* ale esotropiilor, 25 bolnavi prezentau esotropii concomitente dobândite, 1 – pacient esotropie congenitală, 1 – strabism convergent senzorial (posttraumatic cu afachie). Dintre strabismele divergente, exotropii intermitente au fost constatate în 7 cazuri, urmând exotropiile consecutive – 5 cazuri și 4 cazuri de exotropii senzoriale.

La 40 de pacienți deviația strabică s-a instalat în copilărie, dintre acestea 11 au fost supuși intervenției chirurgicale. În 5 cazuri, în urma chirurgiei s-a obținut supracorecție, iar în 6 cazuri – subcorecție.

Aprecierea *tulburărilor funcționale* asociate ne-a permis să constatăm faptul că 54,57% din pacienți prezentau ambliopie de diferite grade și doar 4 aveau vedere binoculară normală. Studiind fișele, putem remarca că 2 pacienți cu torticolis.

**Gradul mediu de deviație preoperatoriu** în strabismul convergent a fost de  $38,96(6)/\pm 4,9$  DP, cel mai mic grad de deviație fiind de 20 DP și cel mai mare – 60 DP, cu excepția unui singur caz (strabism parțial acomodativ), în care deviația strabică a fost variabilă, în funcție de corecția optică (40 DP fără corecție optică și 20 DP cu corecție optică). Din cele 27 de cazuri de esotropii, 4 pacienți au prezentat un unghi  $\leq 20$  DP, 12 – un unghi cuprins între 20 și 40 DP și 11 pacienți – un unghi  $\geq 40$  DP. Pentru bolnavii cu strabism divergent, gradul mediu de deviație a fost de  $35,45/\pm 5,22$  DP, cel mai mic fiind 30 DP și cel mai mare – 55 DP. În 11 cazuri gradul deviației strabice a fost cuprins între 20 și 40 DP, iar în 4 cazuri a fost  $\geq 40$  DP. În 6 cazuri s-a stabilit o disparitate aproape-distanță a gradului deviației strabice.

În strabismul convergent au fost efectuate 16 intervenții monoculare (59,26%) și 11 binoculare (40,74%). În strabismul divergent au fost făcute 10 operații monoculare (62,5%) și 6 – binoculare (37,5%). Recesie s-a efectuat în 43,33% esotropii și 11,77% exotropii, rezecție – în 6,67% esotropii și 29,41% exotropii, recesie-rezecție – în 50,00% esotropii și 58,82% exotropii.

**Gradul de deviație postoperatoriu** mediu pentru pacienții cu strabism convergent a fost de  $7,87/\pm 3,42$  DP, iar pentru cei cu strabism divergent – de  $8,58/\pm 3,5$  DP.

Respectiv, deviația strabică s-a redus la nivel de ortotropie 6-8 DP în 77,77% din cazuri pentru esotropii și în 81,25% cazuri pentru exotropii. În cazul subcorecțiilor mici și al ortotropiei, impactul psihic a fost excelent în deviațiile mari preoperatorii.

### Gradul deviației strabice preoperatorii și postoperatorii

Tipul strabismului	Gradul deviației strabice preoperatorii (media)	Gradul deviației strabice postoperatorii (media)
Strabismul convergent	$38,96/\pm 4,9$ DP	$7,87/\pm 3,42$ DP
Strabismul divergent	$35,45/\pm 5,22$ DP	$8,58/\pm 3,5$ DP

Evaluând *starea senzorială prin testul Bagolini* postoperatoriu, am remarcat obținerea unui rezultat pozitiv la 4 pacienți cu strabism convergent esențial (14,81%) și la 3 bolnavi cu strabism divergent intermitent (21,42%). În 2 cazuri s-a obținut dispariția torticolisului (strabism divergent consecutiv). În ceea ce privește complicațiile postoperatorii, un singur pacient a prezentat diplopie în perioada postoperatorie pe parcursul a două luni.

**Caz clinic 1.** Pacienta B.T., 23 ani. Dg.: OS esotropie concomitentă esențială. Vis OU – 1,0 f.c. Gradul deviației strabice – 25 DP. Dipă intervenția chirurgicală s-a obținut ortoforie cu testul Bagolini pozitiv (figurile 1a, 1b.)



Figura 1a. Aspect preoperatoriu.

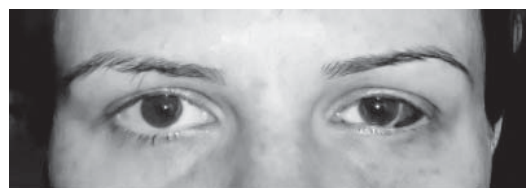


Figura 1b. Aspect postoperatoriu.

**Caz clinic 2.** Pacientul T.S., 27 ani. Dg: exotropie intermitentă de bază. Vis OU – 1,0 f.c. și o deviație de 45 DP (figurile 2a, 2b). Postoperatoriu – grad restant de deviație 7 DP (figura 2c).



Figura 2a. Aspect preoperatoriu (OD fixator).





Figura 2b. Aspect preoperatoriu (OS fixator).



Figura 2c. Aspect postoperatoriu.

**Discuții.** Strabismul afectează un număr surprinzător de mare de adulți din toată lumea. Conform datelor literaturii de specialitate, prevalența strabismului în populația generală este situată între 2 și 6%, strabismul adultului având o frecvență de 4-4,5% [1,14]. La adulți, strabismul prezintă aspecte comune cu cel întâlnit la pacienții de vârstă pediatrică, însă multe cazuri diferă ca etiopatogenie și atitudine terapeutică. Beneficiile intervenției chirurgicale “de restabilire” în cazul strabismului adultului, conform datelor literaturii de specialitate, sunt multiple, cele mai esențiale fiind: alinierea oculară, restaurarea vederii binoculare (fuziune și stereopsie), eliminarea diplopiei, îmbunătățirea câmpului vizual binocular, eliminarea sau ameliorarea torticolisului, îmbunătățirea stării psihosociale.

Alinierea oculară reprezintă obiectivul principal al tratamentului chirurgical al strabismului, atât la adult, cât și la copil, și este definită ca deviația reziduală relevată prin testul acoperirii prismatice de maxim 12 DP orizontal și 4 DP vertical, atât la distanță, cât și de aproape [3, 4, 5]. Conform datelor unor studii efectuate de Mills, al căror scop era demonstrarea beneficiilor chirurgiei strabismului la pacienții maturi din punct de vedere vizual, s-au raportat valori ale succesului operator care au variat între 68% și 85% [11]. Alți autori susțin că ratele de succes raportate, pentru a reduce unghiul de deviație cu câteva dioptrii prismatice, variază de la 70% la 92% [9, 13]. Aceste date sunt comparabile cu datele intervențiilor chirurgicale la copii. În plus, mai multe studii au confirmat că vechimea strabismului nu limitează rezultatele postoperatorii de aliniere a ochilor sau recuperarea fuziunii [9, 13, 14]. Succesul operator în studiul nostru este în concordanță cu aceste date. Este important de remarcat că majoritatea eșecurilor chirurgicale au fost observate în grupul pacienților cu esotropii recidivante, acestea din urmă fiind datorate în mare parte reacțiilor cicatriciale.

Dacă esotropiile neglijate se supun regulilor generale de tratament chirurgical, tropiile recidivante sau consecutive se tratează mult mai dificil, rezultatele fiind aleatorii, din cauza reacțiilor cicatriciale iatrogene datorate intervențiilor chirurgicale anterioare.

Un mare număr de publicații științifice au confirmat faptul că restaurarea vederii binoculare se poate produce nu doar la pacienții a căror deviație s-a instalat la maturitate, ci și la cei cu debut al strabismului în copilărie, dar corectat la vârsta maturității vizuale [11]. Studiile efectuate de unii autori susțin că 50% dintre pacienții a căror strabism a debutat în copilărie au recuperat fuziunea senzorială binoculară după intervențiile chirurgicale efectuate la vârsta adultă, indiferent dacă aceștia au fost sau nu supuși intervențiilor chirurgicale în copilărie [1, 9].

Există un mit larg răspândit printre oftalmologi, precum că există un risc înalt de diplopie după realinierea ochiului adult. Iata de ce li se refuză nemotivat pacienților de a beneficia de intervenții chirurgicale sau alte tratamente, pentru a restabili o aliniere normală a ochilor [6]. Este adevărat că frecvent bolnavii suferă de diplopie după intervenții chirurgicale de succes. Această situație predomină, indiferent de durata sau de vârsta apariției deviației oculare [13]. Un studiu retrospectiv efectuat pe un lot de peste 800 de pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale a arătat că, în rândul pacienților a căror unghi de deviere oculară a fost de câteva dioptrii prismatice, incidența diplopiei cronice postoperatorii în poziție primară a fost de numai 1,4% [13]. Alți autori au analizat riscul apariției diplopiei postoperatorii, efectuând preoperator testul compensării prismatice. Printre cei la care testul a fost negativ, riscul dezvoltării diplopiei după intervenția chirurgicală a fost situat între 0% și 3%. Chiar și în rândul pacienților care au raportat prezența diplopiei la testul compensării prismatice, riscul apariției vederii duble a fost redus la 1% -8% [10].

**Concluzii.** Prin datele obținute în cadrul acestui studiu, am adus noi argumente în favoarea rezolvării chirurgicale a strabismului la adult. Vechimea strabismului nu reduce rezultatele postoperatorii în obținerea unei ortoforii, inclusiv, în unele cazuri, fiind posibilă și ameliorarea funcțiilor senzoriale.

#### Bibliografie selectivă

1. Baker J.D. *The value of adult strabismus correction to the patient* (2nd Marshall M. Parks Lecture). In: J. AAPOS, 2002, 6(3), p. 136-140.
2. Ball A., Drummond G.T., Pearce W.G. *Unexpected stereoacuity following surgical correction of long-standing horizontal strabismus*. In: Can. J. Ophthalmol., 1993, 28(4), p. 217-220.
3. Beauchamp G.R., Black B.C., Coats D.K., Enyener R.W., Hunchinson A.K. et al. *The management of stra-*



bismus in adults-II. *The effects on disability*. In: J. AAPOS, 2005, 9(5), p. 455-459.

4. Beauchamp G.R., Black B.C., Coats D.K., Enyenuer R.W., Hutchinson A.K., Saunders R.A., et al. *The management of strabismus in adults-II. Patient and provider perspectives on the severity of adult strabismus and on outcome contributors*. In: J. AAPOS, 2005, 9(2), p. 141-147.

5. Bogdănici C., Zaharia O.G., Rusu V., Șpac V. *Particularitățile chirurgiei strabismului la adult*. In: *Oftalmologia* (București), 2006, 2, p. 87-92.

6. Coats D.K., Stager D.R., Beauchamp G.R., et al. *Reasons for delays in referrals for adult strabismus surgery*. In: *Arch. Ophthalmol.*, 2005, 123(4), p. 497-499.

7. Kraft S.P., O'donoghue E.P., Roarty J.D. *Improvement of compensatory head postures after strabismus surgery*. In: *Ophthalmology*, 1992, 99(9), p. 1301-1308.

8. Kraft S.P. *Outcome criteria in strabismus surgery*. In: *Can. J. Ophthalmol.*, 1998, 33(4), p. 237-239.

9. Kushner B.J., Morton G.V. *Postoperative binocularity in adults with longstanding strabismus*. In: *Arch. Ophthalmol.*, 1992, 99(3), p. 316-319.

10. Kushner B.J. *Intractable diplopia after strabismus surgery in adults*. In: *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(11), p. 1498-1504.

11. Mills M.D., Coats D.K., Donahue S.P., Wheeler D.T. *Strabismus surgery for adults: A report by the American Academy of Ophthalmology*. In: *Ophthalmology*, 2004, 111(6), p. 1255-1262.

12. Rosenbaum A.L. *The goal of adult strabismus surgery is not cosmetic* (Editorial). In: *Arch. Ophthalmol.*, 1999, 117(2), p. 230.

13. Scott W.E., Kutschke P.J., Lee W.R. *Adult strabismus*. In: *J. Ped. Ophthalmol. Strabismus*. (20th Frank Costenbader Lecture), 1995, 32(6), p. 348-52.

14. Stephen P., Kraft M.D., *FRCSC Strabisme de l'adulte*. Partie 1: Mythes et réalité. *Ophthalmologie conférences scientifiques sept/oct. 2007*, vol. 5, nr. 5.

## Rezumat

Studiul a inclus 43 de pacienți strabici. 27 de pacienți au prezentat esodeviații, iar 16 – exodeviații. Intervențiile chirurgicale au constat în recesie musculară (43,33% esotropii și 11,77% exotropii), rezecție musculară (6,67% esotropii și 29,41% exotropii), recesie-rezecție (50,00% esotropii și 58,82% exotropii). Postoperatoriu deviația strabică s-a redus la nivel de ortotropie (6-8 DP) în 77,77% din cazuri pentru esotropii și 81,25% cazuri pentru exotropii, iar în câteva cazuri (16,26%) s-a înregistrat succes din punct de vedere al binocularității.

## Summary

The study included 43 patients with strabismus. There were 27 cases with esodeviations and 16 cases with exodeviation. Surgical approach consisted in recession (43,33% esodeviations and 11,77% exodeviations), resection (6,67% esodeviations and 29,41% exodeviations), recession-resection (50,00% esodeviations and 58,82% exodeviations). Postoperatively, the deviation reduced to the orthotropia (6-8 DP) in 77,77% cases for esotropia and 81,25% cases for exotropia and in some cases (16,26%) we observed an increase of binocularity.

## Резюме

Исследование включило 43 пациента с косоглазием. У 27 пациентов диагностировалось сходящееся косоглазие, а у 16 – расходящееся. Операция состояла из рецессии мышцы (43,33% при сходящемся и 11,77% при расходящемся косоглазии), мышечной резекции (6,67% при сходящемся и 29,41% при расходящемся косоглазии), рецессии-резекции (50,00% при сходящемся и 58,82% при расходящемся косоглазии). Послеоперационная девиация снизилась до ортотропии (6-8 DP) в 77,77% случаев при сходящемся и 81,25% случаев при расходящемся косоглазии, а в некоторых случаях (16,26%) был достигнут успех с точки зрения бинокулярности.

## REANIMARE ȘI ANESTEZIOLOGIE

### TERAPIA IMUNOMODULATOARE ÎN SEPSIS

*Victor Cojocaru*<sup>1</sup>, prof., dr. hab. în med., șef.  
catedră, șef departament  
*Doriana Cojocaru*<sup>2</sup>, dr. în med., director clinică  
*Natalia Cernet*<sup>2</sup>, medic-rezident anul I  
<sup>1</sup>Spitalul Clinic Republican  
<sup>2</sup>Institutul Oncologic

Terapia imunomodulatoare în sepsis este o nouă direcție în tratamentul intensiv al bolnavului septic critic. Utilizarea acestor metode de modulare a statutului imun în practica clinică, cu scopul salvării bolnavilor septici critici, nu a avut același succes. În ultimii ani, s-au descoperit noi factori (mediatorii) extrem de importanți în patogeneza proceselor inflamatorii severe (sepsis, șoc septic, disfuncții multiorganice), care au creat speranțe de ameliorare a prognosticului prin utilizarea noilor concepții terapeutice (terapia antiendotoxinică și imunomodulatoare, utilizarea anti-mediatorilor), prin progresele terapiei șocului septic și a sindromului de disfuncție poliorganică. Totodată, foarte multe probleme legate de aceste stări septice grave rămân nerezolvate și constituie o temă majoră, de mare actualitate, care suscită un interes din ce în ce mai mare, deoarece aceste patologii continuă să fie cauza unui număr apreciabil de decese [1, 3, 14].

Modificările sistemice în cadrul procesului inflamator sunt orientate spre intensificarea barierei focarului primar, localizarea lui, cu regenerare ulterioară, totală sau parțială. La modificările sistemice, de adaptare în cadrul inflamației se referă: febra; eliberarea în circulație a neutrofilelor din depouri (măduva osoasă); intensificarea leucocitopoiezei în măduva osoasă; catabolismul de stres; hiperproducerea în ficat a proteinelor de fază acută; declanșarea formelor generalizate ale răspunsului imun. Astfel, inflamația sistemică este un proces patologic polisindromal, cu faze specifice, care se caracterizează printr-o reacție inflamatorie generalizată a endotelocitelor, factorilor plasmatici, elementelor celulare sangvine și a țesutului conjunctiv, iar în fazele finale – prin dereglări microcirculatorii în organe și țesuturi de importanță vitală [3, 4, 11, 14].

Carența imună contribuie la evoluția procesului infecțios (bacterian, fungic, viral) local, ulterior general, cu dezvoltarea multiplelor sindroame pro-, anti- și mixt- inflamatorii, rezultanta finală fiind sepsisul.

E demonstrat faptul că imunodeficiența secundară (specifică) este factorul-cheie în dezvoltarea infecției [9, 12, 15].

Generalizarea infecției (sepsisul) evoluează prin participarea nemijlocită a sistemului imun, iar agentul infecțios are doar rol de trigger în cascada dezvoltării sepsisului. Răspunsul inflamator al organismului devine discordant, în avalanșă și necontrolabil. Momentele-cheie devin leziunile de sistem, provocate de citokinele proinflamatorii și cele antiinflamatorii asupra endoteliului vascular, cu creșterea permeabilității vasculare, activarea sistemului de coagulare și a apoptozei celulare, creșterea rapidă a migrării leucocitelor în spațiul interstițial. Se deteriorează funcțiile organo-tisulare, cu dezvoltarea insuficienței poliorganice. Altfel spus, sistemul imun este unul perfect în recunoașterea agenților non-self, în același timp fiind absolut incompetent în alegerea nivelului de autorăspuns la ei [2, 4, 10, 14].

Astăzi cunoștințele acumulate la capitolul mecanismele patofiziologice ale sepsisului permit medicului oportunitatea includerii în terapia complexă a reacției inflamatorii sistemice a preparatelor modulatorie și corectoare ale statusului imun. Terapia imunocorectoare poate oferi o soluție la următoarele probleme, care reflectă etapele de dezvoltare a procesului septic: neutralizarea factorilor-trigger ai infecției și a toxinelor acestora; modularea activității macrofagilor, granulocitelor, limfocitelor, trombocitelor; modularea sintezei și excreției citokinelor pro- și antiinflamatorii; corecția reacțiilor inflamatorii sistemice pentru prevenția insuficienței poliorganice.

În sepsis sistemul imun se află într-o stare hiperactivă, care corelează cu anergia agenților infecțioși. Se urmărește, astfel, o influență multidirecțională și maniabilă în evoluția procesului septic și în verigile diverse ale imunității. Domeniile de aplicare a terapiei imunomodulatoare sunt: imunitatea umorală, imunitatea celulară, imunitatea nespecifică, rețeaua citokinică și sistemul de coagulare [3, 4, 6, 11].

Terapia imunomodulatoare poate fi aplicată prin două metode: 1) metoda imunocorecției pasive, cu utilizarea preparatelor îmbogățite cu imunoglobuline donatoare (intraglobin, pentaglobin, gabriglobin); 2) metoda imunocorecției active, cu utilizarea preparatelor citokinice recombinante (interferon, interleukina 2-roncoleikin). În ultimii ani, numărul de studii clinice și publicații dedicate imunocorecției în sepsis a crescut impunător. Este cert faptul că imunocorecția

își va demonstra eficiența doar dacă spectrul său farmacodinamic va corespunde cu structura patogenetică a disfuncțiilor imune și multitudinea preparatelor utilizate vor exercita o acțiune sinergică [6, 11, 15].

Printre obiectivele prioritare ale terapiei imunomodulatoare se enumeră: mobilizarea rezistenței naturale și a imunității adaptative în lupta cu infecția intravasculară; echilibrul citokinelor în reacția inflamatorie sistemică; asigurarea unui curs abortiv al focarelor septice locale și sechestrarea aseptică a celor cu necroză; activarea proceselor de regenerare tisulară [11, 15]. În legătură cu aceasta, este important de a formula criteriile de apreciere a eficacității medicamentelor utilizate pentru imunocorecție: eficiență demonstrată; securitate; acțiune centrată (disponibilitate-țintă); acțiune rapidă; efect dozodependent; parametri clari pentru control. Parametrul cel mai important este eficacitatea, care se va evalua prin: capacitatea minimizării endotoxicozei, antigenemiei și intoxicației microbiene prin prisma proceselor locale de detoxifiere; forța de protecție/restabilire a celulelor membranare și cea a potențialului energetic, în cazul dat a celulelor imunocompetente (combinațiile aminoglucidice, vitaminele și cofactorii, antioxidanții); drogurile imunosubstituționale (imunoglobuline polispecifice, preparatele citokinice recombinante prin ingineria genetică și cele naturale) [6, 8, 12, 13].

Preparatul imunocorrector nu poate acționa imediat pe toate linkurile de imunitate. De obicei, eficacitatea se realizează prin acțiunea preparatului asupra unei verigi (punct) din lanțul dereglărilor statusului imun înregistrate în patogeniza sepsisului. Indicii eficacității terapiei aplicate, cu excepția scalelor pentru evaluarea clinică a severității (APACHE, SOFA etc.), sunt parametrii clinici și de laborator care reflectă verigile patogenetice ale sepsisului, asupra cărora este direcționată acțiunea principală a imunocorecției. În terapia imunomodulatoare a patologiei inflamatorii există două principii de bază de aplicare a preparatelor imunoactive: administrarea timpurie a imunocorrectorilor, cu scop de profilaxie a dereglărilor imune (imunoprofilaxia specifică) și utilizarea imunocorrectorilor ca verigă în terapia complexă în contextul imunodeficienței secundare deja declanșate, sau în condiții de imunodepresie generalizată. Al doilea principiu joacă un rol determinant în imunocorecția sepsisului și poate fi asigurat prin utilizarea următoarelor remedii imunomodulatoare: imunoglobulinele polispecifice donatoare de anticorpi pentru administrarea parenterală; proteina C activată – preparatul drotrecoghin-alfa; remediile citokinice recombinante prin ingineria genetică; preparatul roncoleikin; preparatele imunoactive din alte grupe farmacologice. Unii autori, în baza numeroaselor studii clinice randomizate, afirmă

o eficacitate înaltă a aplicării remediilor date, aceasta fiind evaluată prin prisma indicelui de letalitate la bolnavii septici – argument perspicace pentru aplicarea pe larg în practica clinică [7].

În ciuda implementării antibioticelor de ultimă generație și a tehnologiilor moderne de terapie intensivă, mortalitatea în sepsisul provocat de bacterii gramnegative atinge cifra de 40%. Odată cu dezvoltarea stării de șoc și a celei de insuficiență multiplă de organe, mortalitatea crește la 70-80%.

Triggerii în declanșarea stării septice sunt toxinele bacteriene. Ele stimulează monocitele și macrofagele, inducând sinteza unei multitudini de mediatori. În plus, răspund și de activarea cascadei complementului, sistemului de coagulare, fibrinoliză și cel kininic. Astfel, obiectivul principal al terapiei imune este corecția tulburărilor hemodinamice și a disfuncțiilor de organe. În complex cu antibioterapia, terapia imună este o componentă importantă în strategiile de tratament aplicate cu scopul de modulare a proceselor inflamatorii [4, 8].

**Pentaglobinul**®, cu gama sa largă de anticorpi de clasa IgM, IgG, IgA, are un puternic potențial imunomodulator. Prin diminuarea semnificativă a activității inflamatorii și ameliorarea neutralizării și eliminării clasei de autoanticorpi IgM, IgG și IgA, preparatul contribuie la tratamentul bolilor autoimune. Pentaglobinul® conține toate clasele majore de imunoglobuline care circulă în sânge: IgG, IgA, IgM; prin urmare, diferă de restul imunoglobulinelor intravenoase. Indicațiile clinice în utilizarea pentaglobinului se bazează pe funcțiile biologice ale acestui drog, el întruchipând principiile naturale de apărare fiziologică.

Succesul clinic al pentaglobinului are o singură condiție – selecția pacienților după criterii strict definite. Produsul finit conține IgM 12%, IgA 12% și IgG 76%. Conținutul IgM din produs este de aproximativ 6 ori mai mare decât concentrația medie de IgM în serul uman. Astfel, sub monitorizarea dozei recomandate (5 ml/kg), se produce o înlocuire completă de IgM [5, 6, 7].

Esența imunoterapiei pasive cu imunoglobuline polispecifice, donatoare de anticorpi, constă în completarea cu macromolecule circulante, care posedă funcții de opsonizare a toxinelor bacteriene, endotoxinelor și a produselor de autoliză tisulară [6, 9, 10]. Opsoninele naturale fac parte din preparatele de imunoglobulină donatoare și au capacitatea de a neutraliza mediatorii reacției inflamatorii sistemice. Prin mecanism de contraacțiune, ele inactivează efectele antigenilor endo- și exogeni, superantigenilor și a proteazelor bacteriale. Spectrul lor imunocorijant se reflectă în procesul de fagocitoză și în toxicitatea ce-

lulară, precum și în reglarea activității funcționale a sistemului-complement.

Printre multitudinea dezechilibrelor patologice din sepsis se enumeră și afecțiunile sistemului de coagulare, cu un rol major în evoluția procesului inflamator. Deteriorarea numeroaselor mecanisme din sistemul de coagulare se caracterizează și prin scăderea concentrației proteinei C, proteinei S și antitrombineilor. În acest context este demonstrat că proteina C activată (drotrecoghin) posedă aptitudinea de a menține echilibrul dintre procesele de coagulare și fibrinoliză, manifestând acțiune profibrinolică și antitrombotică. Activarea proteinei C are și efect imunomodulator: reduce producția de citokine proinflamatorii (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), modulează expresia genei NF- $\kappa$ B (subunitățile sale P50 și R52) asupra celulelor endoteliale, determină un „downregulation” dozodependent al moleculelor de adeziune (ICAM, VCAM, E-selectina), infiltrarea leucocitară redusă în țesutul interstițial [1, 2, 13].

O atenție deosebită se acordă relației eficiență-aplicabilitate a preparatelor citokinice recombinante prin ingineria genetică în terapia complexă a stărilor septică. Acestea au căpătat o pondere impunătoare și sunt aplicate în relație cu indicațiile vitale. Cele mai cunoscute și utilizate droguri sunt: factorii de stimulare a coloniilor, interferon-gama recombinat. Pe lângă acestea, are loc lărgirea spectrului de medicamente, cu implementarea preparatelor interleukinice: rIL-1 beta (betaleukin), rIL-2 (roncoleukin, aldesleukin) și rIL-12. Aceste preparate sunt indicate în terapia complexă a complicațiilor infecțioase la pacienții cu tentă chirurgicală [2, 3, 6, 11].

Cercetările clinice au demonstrat că administrarea preparatului rIFN-gama, pe fonul unei imunodepresii exprimate, a influențat pozitiv expresia genelor HLA-DR pe monocite, cu stimularea secreției citokinelor de către acestea, cu efect proinflamator. Administrat cu scop profilactic, preparatul scade incidența sepsisului și, implicit, severitatea procesului septic [9, 11, 15].

Factorul recombinat de stimulare a coloniilor mielocitokinice (rG-CSF, rGM-CSF) și-a demonstrat eficacitatea în studiile randomizate dublu-orbe și controlate anume prin micșorarea indicelui de letalitate în sepsisul chirurgical. În utilizarea preparatelor GM-CSF (molgramostin, leucomax, sargramostin, leukin) se subliniază abilitatea de stimulare și diferențiere a coloniilor granulocitare și monocitare, căpătând astfel un caracter imunomodulator în sepsis. Se lărgiște diapazonul utilizării și a câtorva interleukine,

cu antagoniștii și inhibitorii lor, ca direcție nouă în terapia imunoorientativă [2, 4, 9].

Interleukina-2 recombinată, pe modelul șocului septic, își exercită rolul său antibacterial, mai ales cel de apărare contra microbilor gramnegativi. În acest context, se face resimțită necesitatea de a vorbi despre roncoleukin – un preparat recombinat, utilizat în schemele de tratament al complicațiilor infecțioase ca unul imunomodulator. Roncoleukinul este un produs contemporan, obținut prin ingineria genetică dintr-un analog citokinic endogen. Spectrul efectelor biologice este destul de diversificat și este determinat de acțiunile sale directe asupra receptorilor endogeni pentru IL-2, cu apariția subpopulațiilor de T și B-limfocite.

Indicațiile pentru administrarea preparatului roncoleukin: sepsis de diversă etiologie; șoc toxico-infecțios; traumatism sever, boala posttraumatică; combustii masive; pancreatita distructivă severă [1, 13, 15].

**Posibilele motive de eșec în terapia imunocorectoare a sepsisului pot fi [3, 5, 7, 10]:**

- dificultăți în alegerea momentului, modului și duratei de imunoterapie modulatorie, din cauza direcțiilor diverse a schimbărilor majore care apar simultan în sistemul imun;
- stabilitate majoră a fiecărei componente a imunității în raport cu influențele externe și cele de corecție;
- prezența unui feedback impunător în sistemul imunitar;
- participarea directă și comună în patogeniza sepsisului a sistemelor imunitar, neuroendocrin și de coagulare;
- existența diferențelor semnificative între modelele de sepsis la animale și studiile clinice efectuate.

**Concluzii.** Sepsisul și complicațiile lui sunt procese patologice multivectoriale, cu implicarea tuturor organelor și sistemelor organismului. În patogenia sepsisului sistemul imun deține un rol determinant, atât în procesul de apărare, cât și în modularea reacției organismului la invazia microbiană. Terapia imunocorectoare devine o rezolvare ce se impune la toate etapele de dezvoltare a procesului septic.

#### Bibliografie selectivă

1. Andersen J. et al. *Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages*. In: Clin. Exp. Immunol, 1996, 104 (suppl. 1), p. 10-20.
2. Aukrust Petal. *Release of cytokines, soluble cytoki-*



ne receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. In: Blood, 1994, 84, p. 2136-2143.

3. Bieben R. *Comparison of IgG, IgA and IgM preparations for their capacity to scavenge the activated complement components C4b and C3b.* 4th German Interdisciplinary Congress for Intensive Care and Emergency Medicine, Hamburg, 1997.

4. Borsos T., Rapp H. *Complement fixation on cell surfaces by 19S and 7S antibodies.* In: Science, 1965, 150, p. 505-506.

5. Bjornson A., Detmers P. *The pentameric structure of IgM is necessary to enhance opsonization of bacteroides thetaiotaomicron and bacteroides fragilis via the alternative complement pathway.* In: Mictob. Pathog., 1995, 19, p. 117-128.

6. Hurez Vetal. *Pooled normal human polyspecific IgM contains neutralizing anti-idiotypes to IgG autoanti-bodies of autoimmune patients and protects from experimental autoimmune disease.* In: Blood, 1997, 90, p. 4004-4013.

7. Klingemann H. G. et al. *Use of an immunoglobulin preparation enriched for IgM (Pentaglobin®) for the treatment of acute graft-versus-host disease.* In: Bone Marrow Transplant, 1990, 6, p. 199-202.

8. Mouthon Letal. *Mechanism of action of intravenous immune globulin in immunemediated diseases.* In: Clin. Exp. Immunol, 1996, 104 (suppl. 1), p. 3-9.

9. Nydegger U. et al. *The concept of antiidiotypic regulation of selected diseases by intravenous immunoglobulin.* 1989, p. 72-83.

10. Rinaldi M. et al. *Effectiveness of Immunoglobulins for the prevention of systemic infections.* In: Clin. Drug Invest., 1995, 10, p. 328-336.

**Summary**

Immunomodulatory therapy in sepsis presents a new area, one that requires measures to improve the severe disturbances, seen and demonstrated in severe inflammatory pathology. The attempts of tampering with drugs the processes of septic syndromes gave positive results only in laboratory conditions, the trials have failed.

**Резюме**

Имунномодуляторная терапия при сепсисе представляет новое перспективное направление в интенсивном лечении критического сепсиса. Однако, положительные результаты полученные лабораторными методами оказались несостоятельными в клинике.

**FORME CLINICE DE TROMBEMBOLIE A ARTEREI PULMONARE/TROMBOZĂ PULMONARĂ LA BOLNAVII CHIRURGICALI**

*Olga Cușnir*, doctorand  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** În literatura de specialitate sunt foarte bine descrise formele clinice ale trombemboliei arterei pulmonare (TEAP). Noi nu am întâlnit însă în literatura accesibilă repartizarea bolnavilor cu tromboză pulmonară (TP) după forme clinice. Similitudinea semnelor și simptomelor clinice caracteristice pentru TEAP/TP în acest context ne-a permis să stabilim variantele clinice ale acestei patologii, care sunt extrem de valoroase în determinarea sindromului și diagnosticarea diferențială. Este cunoscut faptul că tromboza pulmonară are geneză locală (pulmonară), iar TEAP este un sindrom pulmonar declanșat de cauze extrapulmonare.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 112 cu TEAP și 27 pacienți cu tromboză pulmonară (TP), internați în clinica de anesteziologie și reanimatologie a Catedrei nr. 2 de Anesteziologie și Reanimatologie. Vârsta pacienților varia între 28 și 73 de ani. Diagnosticul a fost stabilit pe baza datelor clinice, de laborator și ale explorărilor paraclinice. Pacienții au fost divizați în conformitate cu preponderența sindroamelor clinice prezente în momentul internării în secția de terapie intensivă.

**Rezultate și discuții.** Studiind și analizând multitudinea de semne clinice prezente la această categorie de pacienți, am putut repartiza bolnavii care au dezvoltat TEAP forma pleuropulmonară – 27 (24,10%), forma cardiovasculară – 41 (36,60%), forma abdominală – 2 (1,78%), forma renală – 6 (5,35%) forme mixte – 32 (28,57%). Pacienții cu TP am reușit să-i repartizăm în bolnavi cu predominarea sindroamelor pleuropulmonare – 10 (37,03%), sindromului cardiovascular – 7 (25,92%) și forme mixte cu – 10 (37,03%) pacienți.

Tabelul 1

**Sindroamele clinice caracteristice pacienților cu TEAP/TP**

Sindroame clinice	TEAP		TP	
	Nr.	%	Nr.	%
Pleuropulmonare	27	24,10%	10	37,03%
Cardiovasculare	41	36,60%	7	25,92%
Abdominale	2	1,78%	-	-
Cerebrale	4	3,57%	-	-
Renale	6	5,35%	-	-
Mixte	32	28,57%	10	37,03%
Total	112	100%	27	100%

**TEAP/TP forma pleuropulmonară.** În grupul TEAP forma pleuropulmonară au fost încadrați 27 (24,10%) de pacienți internați în secția de terapie intensivă. Inițial la toți acești bolnavi a fost stabilit diagnosticul de tromboembolie a arterei pulmonare în baza datelor clinice, ulterior confirmate paraclinic. În grupul cu TP forma pleuropulmonară au fost incluși 10 (37,03%) pacienți. Acestor pacienți diagnosticul li s-a stabilit clinic, ulterior fiind confirmat paraclinic.

Tabelul 2  
**Incidența semnelor clinice la bolnavii cu TEAP/TP forma pleuropulmonară**

Simptome, semne clinice	TEAP		TP	
	Nr. (27)	%	Nr. (9)	%
Dureri toracice	12	44,4	4	44,44%
Dispnee	26	96,29%	9	100%
Cianoza facială, a gâtului	17	62,96%	9	100%
Tuse	8	29,62%	6	66,66%
Hemoptizie	4	14,81%	3	33,33%
Frecătură pericardică	1	3,70%	-	-
Raluri pulmonare	18	66,67%	7	77,78%

Din datele tabelului 2 se observă că cele mai frecvente semne clinice sunt dispneea – 26 (96,29%), cianoza feței și a gâtului – 17 (62,96%) și ralurile pulmonare la 18 (66,67%) bolnavi, ceea ce, de multe ori, ne induce în eroare în stabilirea diagnosticului timpuriu de TEAP, din cauza varietății semnelor și simptomelor pulmonare, care sunt caracteristice și altor patologii atât respiratorii, cât și cardiace. La toți pacienții debutul TEAP s-a manifestat cu semne de dispnee mixtă cu bronhospasm, respirație aspră, raluri sibilante pe tot terenul pulmonar, scăderea SpO<sub>2</sub> până la 80%, tahicardie, instabilitate hemodinamică.

În ciuda severității semnelor clinice și lipsei unor măsuri de tratament specific, evoluția procesului patologic la acești pacienți a fost variabilă: în perioada postoperatorie la toți s-au determinat infiltrate pulmonare, la majoritatea au dispărut la a 4-5 zi; la 7 din acești bolnavi evoluția inițial favorabilă a fost urmată de agravare, cu reapariția multiplelor infiltrate pulmonare, dispnee, tuse cu expectorații abundente, devieri spectaculoase în echilibrul gazos. La pacienții ce au manifestat TP forma pleuropulmonară caracteristică a fost prezența dispneei la 9 (100%) pacienți și a cianozei faciale la 9 (100%). Dureri toracice au fost înregistrate în măsură egală atât la bolnavii cu TEAP, cât și la cei cu TP, adică la 44,4%. Tusea și prezența ralurilor pulmonare au predominat la pacienții cu TP și au constituit: 6 (66,66%) – tuse și 7 (77,78%) – raluri pulmonare. Hemoptizia a fost prezentă la 3 (33,33%)

bolnavi, care a fost mai frecvent întâlnită (de 2,25 ori) comparativ cu pacienții ce au dezvoltat TEAP.

La 19 bolnavi din cei ce au dezvoltat TEAP forma pleuropulmonară, debutul s-a manifestat prin bronhopneumonie, pneumonii bazale, LPA și chiar SDRA, care mascau inițial semnele clasice de TEAP. Însă apariția semnelor clinice din a 3-12-a zi în perioada postoperatorie (tahipnee, polipnee, dispnee, acrocianoză, durere toracică, tuse cu hemoptizie, raluri pulmonare, transpirații, tahicardie, hipotensiune arterială marcată, SpO<sub>2</sub> – 70-80%) la pacienții chirurgicali cu factori de risc comuni și specifici ne-au făcut să suspectăm TEAP, care ulterior a fost confirmat prin teste imagistice – radiografia pulmonară și scintigrafia pulmonară. Din cauza asocierii frecvente a manifestărilor TEAP cu dispnee, tahipnee, polipnee, scăderea SpO<sub>2</sub> mai mult de 80%, modificările radiologice caracterizau de multe ori pneumonii, leziuni pulmonare acute și detrese respiratorii, care mascau tabloul clinic al TEAP/TP, deseori întârziind tratamentul specific.

Ulterior diagnosticul de tromboembolism pulmonar a fost confirmat paraclinic: radiologic (simptomele Westermarck, Fleischer, infiltrații pulmonare în asocierie cu hipertransparență regională a parenchimului pulmonar sau zone cu distensie crescută, în perioada postresuscitare – semne clinice și radiologice de atelectazie pulmonară), electrocardiografic (semne de cord pulmonar acut), Doppler-ecardiografic (dilatarea și hipochinezia ventriculului drept, insuficiența valvei tricuspideale, presiunea în artera pulmonară 70-80 mm Hg, mișcare paradoxală de sept), scintigrafic-pulmonar (defecte de perfuzie).

**TEAP/TP forma cardiovasculară.** În grupul cu TEAP cu formă cardiovasculară au fost încadrați 41 de bolnavi și 7 pacienți cu TP, ce au fost supuși diferitelor intervenții chirurgicale, preponderent plastia eventrațiilor postoperatorii, herniilor gigantice, colecistectomiilor tradiționale, sindrom de compartiment abdominal, tromboectomii și care au avut cel puțin una dintre cauzele comune de dezvoltare a tromboembolismului pulmonar.

Tabelul 3  
**Incidența semnelor clinice la bolnavii cu TEAP/TP forma cardiovasculară**

Simptome, semne clinice	TEAP		TP	
	Nr. (41)	%	Nr. (7)	%
Dureri retrosternale	25	60,97%	5	71,42%
Paloare	23	56,09%	1	14,28%
Turgescența venelor jugulare	36	87,80%	7	100%
Tahicardie >90/minut	40	97,56%	7	100%
Accentuarea zgomotului II pulmonar	29	70,73%	4	57,14%

Hipotensiune arterială	37	90,24%	-	-
Deregări de ritm	29	70,73%	7	100%
Hepatomegalie	5	12,19%	-	-

Clinica pacienților cu TEAP forma cardiovasculară a fost variată și de multe ori ne-a creat probleme în diagnosticul diferențial al sindromului coronarian acut, al infarctului miocardic acut, edem pulmonar cardiogen etc. Cel mai frecvent simptom s-a manifestat prin dureri retrosternale la 25 de pacienți, ceea ce a constituit 60,97% din incidența semnelor caracteristice. Comparativ cu durerile din IMA, cele retrosternale nu cedau la administrarea de nitrați, doar la analgezice majore și deseori la analgezice spasmolitice, prin contracararea spasmului vascular. Datele de laborator specifice pentru IMA și testele paraclinice au exclus suspiciunea de IMA. Un semn caracteristic, al acestei forme de TEAP este turgescența venei jugulare, care a fost întâlnită la 36 de pacienți (87,80%); tahicardia a fost prezentă la toți bolnavii chirurgicali, un singur pacient avea o frecvență a activității cardiace între 78 și 90/minut, având însă prezentă pe electrocardiogrammele anterioare episodul de tromboembolie pulmonară bradicardia sinusală, cu FCC între 45 și 57/minut.

**TEAP/TP forma abdominală.** În această categorie au fost încadrați 3 pacienți ce au prezentat în perioada postoperatorie sindrom algic abdominal pronunțat neexplicabil, cu hipotensiune arterială, tahicardie, deși ei erau supuși tratamentului în terapia intensivă și posibilitatea de a fi în stări de hipohidratare și deshidratare era foarte mică. Toți cei 3 pacienți (100%) prezentau semne de tromboză venoasă a membrilor inferioare, 2 (66,6%) au avut dureri în rebordul costal drept, în pofida analgeziei postoperatorii, și doar un singur bolnav (33,3%) a prezentat febră. Ulterior, la examenul radiologic, au apărut și semne de infiltrații pulmonare în asociere cu hipertransparență regională a parenchimului pulmonar, atelectazie pulmonară. Suspiciunea de TEAP a fost confirmată prin examenul scintigrafic pulmonar, care a permis vizualizarea defectelor de microcirculație în diferite teritorii pulmonare.

**TEAP forma cerebrală** am observat-o la 4 pacienți. Semne de TP forma cerebrală nu am depistat la nici un pacient. Toți acești bolnavi inițial au dezvoltat o clinică specifică accidentului vascular trombembolic, care concomitent prezentau și pierderea cunoștinței, cianoză facială, instabilitate hemodinamică cu hipotensiune arterială, deregări de ritm, cele mai frecvente fiind fibrilația atrială și tahicardia sinusală. La acești pacienți inițierea tratamentului de anticoagulare imediată întotdeauna ne pune în gardă, până la sta-

bilirea certă a originii accidentului vascular cerebral, care de multe ori, prin reținerea tratamentului, poate agrava TEAP. Persoanele care au dezvoltat TEAP forma cerebrală au prezentat în antecedente deregări de ritm de tipul fibrilației atriale tahisistolice, ateroscleroze generalizate. Astfel, pacienții la debut au prezentat pierderea cunoștinței în 50,0% din cazuri, amețeli – 75,0%, convulsii – 25,0%, iar hemiplegiile au fost caracteristice tuturor bolnavilor – 100%.

**Forma renală de TEAP** s-a dezvoltat la 6 (5,35%) pacienți chirurgicali cu TEAP confirmat, care la momentul dezvoltării afecțiunii s-au aflat în hipotensiune arterială, după restabilirea presiunii arteriale au dezvoltat oligurie, apoi poliurie cu devieri ale valorilor ureei și creatininei serice. Uneori TEAP se complică cu IRA, în patogeneza căreia rolul principal îl are scăderea bruscă a TA, în asociere cu constricția vaselor preglomerulare, ceea ce va duce la scăderea presiunii de filtrare în glomerule.

#### **Incidența semnelor clinice la pacienți chirurgicali care au dezvoltat TEAP/TP formă mixtă.**

Varietatea manifestărilor clinice în cadrul TEAP/TP este diversă și frecvent asociază semne și simptome care sunt caracteristice diferitelor forme clinice de TEAP/TP. Astfel, TEAP formă mixtă au dezvoltat 32 (28,57%) de pacienți și 10 (37,03%) bolnavi cu TP forma mixtă, la care au predominat manifestările clinice ale formelor pleuropulmonare și cardiovasculare. La pacienții cu TEAP forma mixtă cel mai frecvent au fost asociate formele pulmonare cu formele cardiovasculare. O pacientă a prezentat forma mixtă, ce a inclus inițial forma pleuropulmonară și cea cardiovasculară, care la a 5-a zi de tratament a repetat accidentul trombembolic, asociat cu formele cardiovasculare și cerebrale.

#### **Concluzii:**

1. Trombozele pulmonare nu au o clinică evidentă, decurg lent, fiind mascate de alte patologii, ceea ce creează dificultăți în stabilirea diagnosticului timpuriu, în special dacă inițial nu se găsesc factorii de risc specifici.

2. De cele mai multe ori, diagnosticul de tromboză pulmonară este stabilit la examenul morfopatologic postmortem, chiar dacă manifestările clinice au avut o evoluție „zgomotoasă”.

#### **Bibliografie selectivă**

1. Cojocaru V. *Deregări hemostazice în stări patologice critice*. Chișinău, 2006.
2. Cojocaru V., Părgari B., Baltag R. *Resuscitarea bolnavului de tromboembolism vascular sever*. Recomandări metodice. Chișinău, 2005.



### Rezumat

În literatura de specialitate sunt foarte bine descrise formele clinice ale tromboemboliei arterei pulmonare (TEAP). Noi nu am întâlnit însă în literatura accesibilă repartizarea bolnavilor cu tromboză pulmonară (TP) după forme clinice. Similitudinea semnelor și simptomelor clinice caracteristice pentru TEAP/TP în acest context ne-a permis să stabilim variantele clinice ale acestei patologii, care sunt extrem de valoroase în determinarea sindromului și diagnosticarea diferențială. Este cunoscut faptul că tromboza pulmonară are genезă locală (pulmonară), iar TEAP este un sindrom pulmonar declanșat de cauze extrapulmonare.

### Summary

In the literature are well described clinical forms of pulmonary thromboembolism. We have not seen in accessible literature the distribution of patients with pulmonary thrombosis (PT) after clinical forms. The similarity of clinical signs and symptoms characteristic pulmonary thromboembolism / pulmonary thrombosis allowed us to establish clinical variants of this condition that are extremely valuable in determining this syndrome and carrying out the differential diagnosis. We know that pulmonary thrombosis has local genesis (pulmonary) and thromboembolism of pulmonary artery is a pulmonary syndrome triggered by extra pulmonary causes.

### Резюме

В литературе хорошо описаны клинические формы тромбэмболии легочной артерии. Мы не нашли в доступной нами литературы описание клинических форм у пациентов с легочным тромбозом. Сходство клинических признаков и симптомов, характерных для ТЭЛА/ЛТ, позволило установить клинические варианты легочного тромбоза, которые являются исключительно ценными в определении и проведении дифференциальной диагностики ЛТ.

## ANESTEZIA GENERALĂ ÎN CHIRURGIA ARTEREI CAROTIDE

*Ion Taburceanu*<sup>1</sup>, medic-anesteziolog;  
*Igor Crucichevici*<sup>1</sup>, medic-anesteziolog;  
*Victor Cojocar*<sup>2</sup>. dr. hab. în medicină; prof.  
 univ., șef catedră;

*Petru Gherghelegiu*<sup>1</sup>, șef secție  
<sup>1</sup>Spitalul Clinic Republican  
<sup>2</sup>USMF "Nicolae Testemițanu".

**Asistența anesteziologică în chirurgia carotidului.** Nu există altă disciplină chirurgicală, în care

rezultatul intervenției cu risc înalt ar depinde în așa măsură de anestezie, ca în chirurgia vasculară [3].

**Boala vasculară.** Ateroscleroza este un proces degenerativ, ce constă în formarea de plăci intimale, ca rezultat al acumulării de lipide oxidate, depozite de calciu și celule inflamatorii. Plăcile de aterom, odată formate, cresc în dimensiuni, ajungând să obstrueze lumenul vaselor, sau la nivelul lor se produc ulceratii ce pot fi o sursă de emboli sau un punct de pornire în formarea trombilor. Obstrucția vasculară cea mai frecventă o întâlnim la nivelul arterelor coronariene, bifurcației caroditiene, aortei abdominale infrarenale și la nivelul segmentului iliofemural. Peretele vascular ateromatos poate suferi dilatări anevrismale, care pot duce la rupturi sau disecții vasculare.

Factorii predispozanți ai aterosclerozei sunt: profilul lipidic alterat, obezitatea, hipertensiunea arterială, fumatul, diabetul zaharat și vârsta înaintată. Cele mai frecvente boli asociate sunt bolile cardiace: cardiopatia ischemică, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială necontrolată cu hipertrofie de ventricul stâng (decesul perioperatoriu al bolnavului vascular este cauzat de patologia cardiacă asociată). Alte boli asociate sunt: diabetul zaharat și maladiile pulmonare ca o consecință a fumatului [1].

**Bolnavul vascular cu boală coronariană asociată.** Găsim o mare incidență a bolii coronariene la pacienții cu maladii vasculare periferice. La vârstnici și la diabetici există posibilitatea patologiei coronariene asociate, asimptomatice, care obligă de multe ori la o investigație cardiacă completă.

Există trei categorii de bolnavi coronarieni [2]:

- bolnavi cu simptomatologie stabilă, care merg 100 m fără angină sau dispnee și care nu necesită examinări noninvazive deosebite;
- Pacienți cu simptomatologie stabilă, dar care la 100 m fac angor sau dispnee și care necesită examinări noninvazive: ecografie de stres cu dobutamină, ecografie transesofagiană, monitorizare ECG Holder, scintigrafie miocardică etc.;
- bolnavi cu angor instabil, la care coronarografia și ventriculografia sunt obligatorii.

**Monitorizarea cardiacă perioperatorie pentru determinarea ischemiei miocardice la bolnavul vascular.** Următoarele investigații sunt necesare pentru evidențierea ischemiei miocardice:

- ECG; înregistrare obligatorie a D2, V5;
- măsurarea presiunii în capilarul pulmonar cu sonda Swan-Ganz;
- ecografia transesofagiană pentru urmărirea mișcării pereților miocardici;
- urmărirea în evoluție a enzimelor: CK, CK-MB (rezultat fals pozitiv în distrucții musculare) și troponina, care are o specificitate mult mai mare [2].



### Tratamentul medicamentos al bolnavului vascular:

a. Terapia antiplachetară este tratamentul de bază, aspirina fiind principalul reprezentant care poate încetini evoluția aterosclerozei și poate preveni evenimentele cardiovasculare. Bolnavul din chirurgia vasculară își ia aspirina până în ziua operației inclusiv.

b. Anticoagularea sistemică: bolnavul vascular poate fi în tratament cronic cu dicumarină sau, în situația unei ischemii acute, face terapie cu heparină și dextran (acesta îmbunătățește fluxul la nivelul microcirculației). Terapia cu dicumarină sau heparină impune un anumit protocol în cazul anesteziei regionale.

c. O mare parte din pacienții vasculari sunt diabetici,  $\frac{1}{4}$  din ei fiind insulinodependenți, iar  $\frac{3}{4}$  – noninsulinodependenți. La diabeticii coronarieni un dezechilibru glicemic poate fi generator de ischemie miocardică intra- sau postoperatorie. Se respectă protocolul obișnuit de trecere în ziua intervenției operatorii pe insulină rapidă, până la reluarea alimentației.

Indicația actuală de endarterectomie carotidiană este: bolnavul simptomatic (cu accident vascular cerebral tranzitor, cu deficit neurologic ischemic reversibil, sau după un AVC de severitate medie în ultimele șase luni), cu stenoze carotidiene  $\geq 70\%$ . S-a constatat, de asemenea, că tratamentul cu aspirină și endarterectomia carotidiană la cei asimptomatici, cu stenoze carotidiene  $\geq 60\%$ , reduce riscul accidentelor vasculare, comparativ la tratamentul cu aspirină neasocit cu endarterectomia carotidiană.

Este foarte importantă menținerea sub control a valorilor tensionale preoperatorii la un bolnav hipertensiv. Un hipertensiv prost controlat va fi mai greu de menținut în echilibru în timpul anesteziei și va face mai frecvent hipo- sau hipertensiune postoperatorie. Cunoscând tulburările de autoreglare a fluxului sanguin cerebral la bolnavii cu HTA cronică, TA va trebui scăzută gradat, iar normalizarea valorilor tensionale nu este indicată, mai ales că reactivitatea vasculară cerebrală este redusă la cei cu stenoze carotidiene (abilitate redusă de dilatare a arteriolelor cerebrale, ca răspuns la scăderea presiunii de perfuzie cerebrală) [4].

**Managementul intraoperator în chirurgia carotidei. Monitorizarea intraoperatorie a integrității neurologice** se va face prin:

- observarea fluxului retrograd la deschiderea arterei carotide;
- monitorizarea presiunii arteriale distal de clampa carotidiană;
- determinarea continuă a  $PO_2$  jugular;
- electroencefalografie (ischemia se asociază

cu scăderea activității electrice înregistrate, iar când este severă – cu linie izoelectrică);

e) Doppler transcranial (măsurarea vitezei medii a fluxului sanguin în artera cerebrală mijlocie) [6].

**Menținerea intraoperatorie a integrității neurologice** se realizează prin evitarea hipotensiunii, a hiperoxigenării, a hipo- sau hiperventilației, a hiperglicemiei și prin utilizarea ca protector cerebral a barbituricelor, a hipotermiei moderate și a isoflurantului, prin folosirea șuntului selectiv.

a. Menținerea valorilor tensionale la nivelul celor preoperatorii este foarte importantă, deoarece vasele de sânge din teritoriul hipoperfuzat își pierd autoreglarea, iar hipotensiunea accentuează hipoperfuzia. Fenilefrina este medicamentul de elecție pentru menținerea valorilor tensionale (folosirea ei în exces crește consumul miocardic de oxigen).

b. Hiperoxigenarea bolnavului produce vasconstricție cerebrală.

c. Hipercarbia dilată vasele din zonele normal vascularizate, în timp ce vasele din zonele ischemice sunt deja dilatate, favorizând furtul sanguin cerebral.

d. Hipocarbia (hiperventilația) produce vasconstricție cerebrală.

e. Hiperglicemia poate înrăutăți agresiunea la nivelul zonelor ischemice, prin creșterea acidului lactic cerebral, rezultat din glicoză anaerobă. De aceea, administrarea de glucoză nu este recomandată intraoperator; se utilizează soluții saline și dextranul (scade viscozitatea sângelui și ameliorează microcirculația).

f. Barbituricele pot oferi un oarecare grad de protecție cerebrală (în zonele ischemice necesarul metabolic de oxigen să nu scadă sub 50%).

g. Hipotermia scade activitatea neuronală și, respectiv, necesarul de oxigen. Se pot practica răcirii la 35°C.

h. Anestezicul volatil, cu cel mai mare potențial protector cerebral, prin scăderea metabolismului cerebral, este isofluranul.

i. Ocluzia temporară a carotidei, prin clampare, face ca necesarul de sânge în zona clampată să fie dependent în întregime de circulația contralaterală, prin poligonul lui Willis.

Folosirea unui șunt chirurgical ar rezolva problema ischemiei prin clampare, dar utilizarea șuntului nu este fără risc (afectează accesul chirurgului, poate mobiliza material ateromat, cu accident embolic consecutiv, sau poate fi generator de embolism aerian). Folosirea șuntului se face selectiv, acolo unde fluxul sanguin prin poligonul lui Willis este insuficient. În această situație, monitorizarea perfuziei cerebrale este obligatorie. Timpul de lucru este esențial: plasaarea șuntului în 1-4 minute, iar timpul total de ocluzie

carotidiană să nu depăşească 40 minute. Se ştie, însă, că 65-95% din deficitul neurologic intra- și postoperatorii sunt rezultatul unor evenimente tromboembolice, și nu rezultatul unui flux arterial insuficient pe perioada clampării [5].

**Anestezia generală.** Majoritatea anezesticilor reduc rata metabolismului cerebral, ceea ce poate constitui o protecție cerebrală în cursul clampării carotidei. Acest beneficiu poate însă fi restrâns de pierderea capacității de autoreglare a fluxului sangvin cerebral, asociată anezesticilor volatili.

Unii consideră că anestezia generală este avantajoasă, pentru că asigură condiții operatorii mai bune și un acces chirurgical mai facil, mai ales la pacienții cu bifurcație carotidiană situată sus. De asemenea, anestezia generală ar fi mai puțin stresantă pentru pacienți decât anestezia locoregională, de care ar beneficia mai ales pacienții cu angină instabilă și cei cu rezervă cardiovasculară limitată [2].

**Managementul postoperatoriu.** Instabilitatea hemodinamică este des întâlnită la bolnavii anterior menționați, hipertensiunea arterială fiind mai frecventă decât hipotensiunea. După endarterectomie carotidiană, baroreceptorii sinusului carotidian sunt supuși la presiuni transmurale ridicate, ducând la un răspuns vagal însoțit de bradicardie și hipotensiune. Dar denervarea chimică neutralizează acești receptori și crește incidența hipertensiunii postoperatorii. Hipertensiunea severă apare la bolnavii cu hipertensiune prost controlată preoperatoriu.

Tratamentul se face cu medicație de scurtă acțiune: nitroprusiat de sodiu, nitroglicerina, labetalol sau esmolol. Hipertensiunea ține de la câteva ore postoperatoriu până la 24 de ore; poate precipita un accident coronarian sau să ducă la edem sau hemoragie cerebrală.

Hipertensiunea se ajustează și ea în timp de 12-24 ore, baroreceptorii revenind la statusul inițial, rar necesită terapie volemică sau vasoconstrictoare (fenilefrina sau efedrina).

Complicațiile postoperatorii sunt:

a. apariția unor noi deficite neurologice, mai probabil prin tromboze acute la locul endarterectomiei, prin evenimente embolice sau ischemia din timpul clampării carotidei, toate având etiologie chirurgicală. Mai pot apărea fenomene neurologice ce țin de reperfuzie, de hemoragia intracraniană.;

b. hipertensiunea arterială;

c. sindrom de hiperfuzie cerebrală (cefalee ipsilaterală);

d. insuficiențe respiratorii prin hematoame compresive sau paralizie de recurent;

e. disfuncție tranzitorie de nervi cranieni (laringeu superior și recurent) și de corpuscul carotidian [2].

**Concluzie.** Endarterectomia carotidiană este tratamentul de elecție la pacienții cu stenoză carotidiană simptomatică, cu gradul de stenoză mai mare de 70% a arterei carotide interne. Este indicată și pacienților cu o stenoză mai puțin severă, în caz că tratamentul medicamentos nu este eficient, sau celor la care deja apar dereglări sau leziuni ulceroase. Tehnica anezestică utilizată pentru endarterectomia carotidiană impune optimizarea perfuziei cerebrale la pacienți cu boală ischemică, în special coronariană. Patologia cardiacă asociată fiind principala cauză de morbiditate din chirurgia vasculară, cordul este factorul de maximă atenție în managementul perianestezic al bolnavului cu patologie vasculară.

#### Bibliografie selectivă

1. Zdreăuș C. *Fiziologia cerebrală*. În: Anestezia Clinică. Ed a 2-a. Acalovschi I., ed. Clusium, Cluj-Napoca, 2005, p. 39-57.
2. Hagău N. *Anestezia în chirurgia vasculară*. În: Anestezia Clinică. Ed a 2-a, Acalovschi I. ed. Clusium, Cluj-Napoca, 2005: 659-672.
3. Robert Y. Gummit, MD, Director of Clinical Education, Burlington Anesthesia Associates.
4. Варвинский А. *Анестезия при операциях на сонных артериях*. Россия, Архангельск, 2008.
5. Ковалев С.В. СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. *Анестезиологическое обеспечение операции каротидной эндартерэктомии*. Россия. Санкт-Петербург, 2006.
6. Ellis J.F., Roizen M.E., Mantha S., Schwarze M.L., McKinsey J., Lubarsky D., Kanaan C.: *Anesthesia for vascular surgery*. (În: Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K.: Clinical Anesthesia, Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins. 2006, p. 933-973).

#### Rezumat

Tehnica anezestică utilizată pentru endarterectomia carotidiană impune optimizarea perfuziei cerebrale la pacienții cu boală ischemică, în special coronariană. Deoarece patologia cardiacă asociată este principala cauză de morbiditate în chirurgia vasculară, cordul este factorul de maximă atenție în managementul perianestezic al bolnavului vascular.

#### Summary

Anesthetic technique used to optimize cerebral perfusion requires carotid endarterectomy for the patients with ischemic disease, especially coronary artery. Associated cardiac pathology is the main cause of morbidity in vascular surgery, the heart is the maximum factor of patient care in the management of vascular perianestezic.

### Резюме

Метод анестезиологического пособия при сонной эндулартерэктомии должен улучшить мозговое кровообращение у пациентов с ишемической болезнью, в особенности с ишемической болезнью сердца, нарушением ритма и артериальной гипертонией.

Главным фактором риска в сосудистой хирургии является сопутствующая сердечная патология, которая требует особое внимание в период подготовки к анестезии у данных больных.

## DEREGLĂRILE METABOLISMULUI GAZOS ȘI CELUI ACIDOBAZIC LA PACIENȚII CU TROMBEMBOLIA ARTEREI PULMONARE/TROMBOZĂ PULMONARĂ

*Victor Cojocaru*, dr. hab. med., prof. univ., șef catedră, *Olga Cușnir*, doctorand, medic-reanimatolog, *Natalia Stoica*, doctorand, medic-reanimatolog, *Elena Moraru*, medic-reanimatolog, *Tatiana Țurcalenco*, medic-reanimatolog  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Spitalul Clinic Republican

**Dereglările metabolismului gazos la pacienții cu TEAP/TP la momentul debutului.** Mecanismul respirator acționează asupra excreției de  $\text{CO}_2$  prin plămâni, excreție egală cu producția de  $\text{CO}_2$ , provenit fie din respirația tisulară, fie din tamponarea acizilor organici nevolatili, rezultați din metabolismul intermediar. Eliminarea  $\text{CO}_2$  prin plămâni se face exploziv, de 20 de ori mai rapid decât pătrunderea de  $\text{O}_2$ , menținând în sângele arterial un  $\text{PaCO}_2$  la valori de 40 mm Hg în mod normal.  $\text{CO}_2$ , format continuu în organism pe parcursul proceselor metabolice intracelulare (prin oxidarea carbonului din alimentele ingerate de către  $\text{O}_2$  captat din atmosfera înconjurătoare prin ventilație pulmonară), difuzează în lichidele interstițiale și de aici în sânge, purtându-l către plămâni, pentru a fi evacuat în timpul ventilației pulmonare. Dar, deoarece pentru trecerea  $\text{CO}_2$  din celule către mediul atmosferic sunt necesare câteva minute, o medie de aproximativ 1,2 mM/l  $\text{CO}_2$  dizolvat se găsește în mod normal permanent în lichidele extracelulare. Când rata metabolismului celular sporește, producția de  $\text{CO}_2$  se amplifică, precum și concentrația sa în lichidele extracelulare. Din contra, dacă ritmul metabolismului celular scade, producția de  $\text{CO}_2$  co-

boară în consecință, ca și concentrația sa din lichidele extracelulare. Prin urmare, concentrația de  $\text{CO}_2$  din plasma sângelui arterial este direct proporțională cu producția de  $\text{CO}_2$ .

Când, însă, formarea de  $\text{CO}_2$ , rămâne constantă, concentrația de  $\text{CO}_2$  din umorile organismului depinde, în mod invers proporțional, de rata ventilației pulmonare. În condițiile unei producții constante de  $\text{CO}_2$ , o valoare normală a concentrației de  $\text{CO}_2$  din sângele arterial arată un nivel normal al ratei ventilației alveolare, în timp ce o creștere sau o descreștere a  $\text{PaCO}_2$  indică, respectiv, o reducere sau o majorare a ventilației alveolare în raport cu producția de  $\text{CO}_2$ .

**Material și metode.** Studiul perturbărilor metabolismului gazos și celui acidobazic a fost inițiat cu determinarea valorilor parametrilor acestui sistem la spitalizarea (depistarea) bolnavului cu TEAP/TP, în funcție de cauza care a declanșat sindromul. În studiu au fost incluși 112 pacienți cu TEAP și 27 cu TP, internați în Clinica de anestezologie și reanimatologie a SCR.

**Rezultate și discuții.** Variații ale presiunii parțiale a bioxidului de carbon, ce au dezvoltat TEAP la debut, au fost prezente la 95 (84,82%) pacienți. Cea mai frecventă (60,71%) a fost hipocapnia. Hipocapnie moderată cu valori ale  $\text{PaCO}_2$  de 36-30 mm Hg la debutul simptomatologiei TEAP a fost depistată la 37 (33,03%) din bolnavi. Hipocapnia severă la debut a fost prezentă la 31 (27,67%) din pacienții care au dezvoltat TEAP cu simptomatologie “zgomotoasă”. Normocapnia a fost prezentă la 17 (15,17%) din pacienții care au dezvoltat TEAP ramuri mici. La ceilalți analizele repetate au demonstrat că  $\text{PaCO}_2$  a evoluat din hipocapnie spre hipercapnie, deoarece corelează cu clinica insuficienței respiratorii cu trecerea de la tahipnee spre bradipnee. Hipercapnia a fost prezentă la 27 (24,10%) la debut la bolnavii ce au dezvoltat TEAP. Astfel, hipercapnie moderată cu valori ale  $\text{PaCO}_2$  cuprinse între 44 și 50 mm Hg au fost prezente la 21 (18,75%) din pacienții cu TEAP. Hipercapnie severă cu valori ale  $\text{PaCO}_2$  mai mari de 50 mm Hg au fost atestate la 6 (5,35%) din bolnavii care au dezvoltat TEAP, dar care au avut concomitent patologie pulmonară preexistentă (bronșită cronică, BPOC), cu valori crescute ale  $\text{PaCO}_2$  premergător instalării hipercapniei severe.

Pentru trombozele pulmonare variațiile  $\text{PaCO}_2$  la debut au pledat pentru hipercapnie de 2 ori mai mult, adică cu 24,04%. Astfel, hipercapnia a fost prezentă în 48,14% din cazuri. Hipercapnie moderată a fost atestată la 10 (37,03%) pacienți, iar hipercapnie severă – la 3 (11,11%) care au dezvoltat TP la debut. Normocapnia la debut a fost prezentă doar la 5 (18,51%) din bolnavii cu tromboză pulmonară. Hipocapnia la

debut la pacienții cu TP a fost depistată la 33,32% din ei, adică cu 24,39% mai puțin comparativ cu bolnavii cu TEAP. Hipocapnia moderată a fost înregistrată la 5 (18,51%) din pacienți, iar hipocapnia severă la debut – doar la 4 (14,81%) din cei care au prezentat TP.

Valorile PaCO<sub>2</sub> în sângele arterial la bolnavii cu TEAP au avut o evoluție corespunzătoare tulburărilor metabolismului gazos, caracteristice unei alcaloze respiratorii, iar la bolnavii cu TP – unei acidoze respiratorii.

Hipoxia a prevalat și la pacienții care au dezvoltat TEAP formele cardiocirculatorie, cerebrală, renală, abdominală și mixtă. Astfel, hipoxie severă (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg) a fost prezentă la 22 (19,64%) pacienți; hipoxie moderată (PaO<sub>2</sub> ≥ 60 ≤ 80 mm Hg) – la 77 (68,75%) și doar 13 (11,60%) bolnavi nu au prezentat scădere a PaO<sub>2</sub> sub 80 mm Hg (tabelul 2). Variații asemănătoare au fost prezente și la pacienții ce au dezvoltat TP, astfel hipoxie severă a fost înregistrată la 4 (14,80%) bolnavi, hipoxie moderat severă la 13 (48,14%), hipoxie moderată la 7 (25,92%). Normoxie a fost prezentă doar la 3 (11,10%) pacienți cu tromboză pulmonară (tabelul 2).

**Dereglările metabolismului acidobazic la bolnavii cu TEAP/TP la momentul debutului.** La pacienții cu patologie chirurgicală, pe fundalul căreia s-a declanșat TEAP/TP, descărcările de catecolamine și alți mediatori au intensificat profund catabolismul celular, care decurge normal atâta timp, cât sistemul respirator este capabil să producă un schimb de gaze adecvat cerințelor crescute, iar hemodinamica asigură un flux sangvin adecvat necesităților. În TEAP/TP perfuzia tisulară este deseori alterată, determinând o

intensificare a metabolismului anaerob, cu producerea în exces a metaboliților cu valențe acide.

La pacienții cu TEAP/TP valorile pH-ului la debut au avut variații largi, determinând atât stări de acidoemie, cât și stări de alcalemie. Analizând datele din tabelul 3, valori fiziologice ale pH-ului au fost prezente la 11 (9,82%) pacienți cu TEAP și la 2 (7,40%) pacienți cu TP, cu o diferență nesemnificativă de 2,42% în detrimentul TP. Acidemia a fost înregistrată la 71 (63,39%) din toți bolnavii care au dezvoltat TEAP, comparativ cu starea de alcalemie care a fost prezentă la 20 (17,85%) din ei la momentul debutului TEAP. Pacienții cu TP au prezentat acidoemie de 1,17 ori mai des decât cei cu TEAP. Alcalemie a fost prezentă la doar 5 (18,51%) pacienți cu TP.

Bicarbonații constituie principalul tampon al organismului, fiind denumiți "rezerva alcalină". Bicarbonatul standard, bazele tampon, bazele în exces și bicarbonatul actual în sângele arterial la bolnavii cu TEAP sunt diminuați la peste 50,0% bolnavi (tabelul 3). Valori normale ale acestor parametri au fost depistate la aproximativ 40% din pacienți cu TEAP, iar valori crescute, manifestate prin alcaloză, au fost înregistrate până la 10%, variind de la 6,25% până la 9,82%. Bazele tampon au o evoluție asemănătoare ca a bicarbonaților-standard, datorită, probabil, modificărilor concentrației ionilor de bicarbonat care intră în componența lor. Deficitul de baze are o dinamică asemănătoare cu ceilalți parametri metabolici ai bilanțului acidobazic. Modificări asemănătoare au fost înregistrate și în grupul pacienților ce au dezvoltat tromboză pulmonară. Astfel, deficit de baze, BS, AB,

Tabelul 1

**Valorile presiunii parțiale a bioxidului de carbon la bolnavii cu TEAP/TP în momentul declanșării**

Forma embolismului	Valorile PaCO <sub>2</sub>									
	Hipocapnie				Normocapnie		Hipercapnie			
	Moderată 36-30 mm Hg		Severă <30 mm Hg		36-44 mm Hg		moderată 44-50 mm Hg		severă >50 mm Hg	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TEAP	37	33,03	31	27,67	17	15,17	21	18,75	6	5,35
TP	5	18,51	4	14,81	5	18,51	10	37,03	3	11,11

Tabelul 2

**Valorile presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial la pacienții care au dezvoltat TEAP/TP**

	Parametru	PaO <sub>2</sub>	80-90 mm Hg		70-80 mm Hg		60-70 mm Hg		<60 mm Hg	
			n	%	n	%	N	%	N	%
TEAP	SaO <sub>2</sub>	92-96%	9	8,03	5	4,46	3	2,67	1	0,89
		87-90%	4	3,57	8	7,14	29	25,89	7	6,25
		76-85%	0	-	7	6,25	25	22,32	14	12,5
		Total	13	11,60	20	17,85	57	50,89	22	19,64
TP	SaO <sub>2</sub>	92-96%	2	7,40	1	3,70	1	3,70	0	-
		87-90%	1	3,70	4	14,81	7	25,92	1	3,70
		76-85%	0	-	2	7,40	5	18,51	3	11,10
		Total	3	11,10	7	25,92	13	48,14	4	14,80



Tabelul 3

**Valorile pH-ului la bolnavii cu TEAP/TP**

Valoarea pH-ului	TEAP		TP	
	N (112)	%	N (27)	%
Limite fiziologice 7,35-7,45	11	9,82	2	7,40
Acidemie ușoară 7,34-7,25	23	20,53	8	29,62
Acidemie moderată 7,24-7,15	38	33,92	9	33,33
Acidemie severă <7,14-7,05	9	8,03	3	11,11
Acidemie decompensată <7,0	1	0,89	0	-
Alcalemie ușoară 7,46-7,52	13	11,61	4	14,81
Alcalemie moderată 7,53- 7,59	7	6,25	1	3,70
Alcalemie severă >7,6	0	-	0	-

Tabelul 4

**Valorile bicarbonaților la bolnavii cu TEAP și TP**

Parametru		TEAP (112)		TP (27)	
		N	%	N	%
BS	<21 mmol/l	57	50,89	12	44,44
	21-25 mmol/l	45	40,17	12	44,44
	>25 mmol/l	10	8,93	3	11,11
BB	<45 mmol/l	60	53,57	13	48,14
	45-52 mmol/l	45	40,17	11	40,74
	>52 mmol/l	7	6,25	3	11,11
BE	<-2,3 mmol/l	59	52,67	12	44,44
	±2,3 mmol/l	42	37,5	11	40,74
	>+2,3 mmol/l	11	9,82	4	14,81
AB	< 19 mmol/l	56	50,0	14	51,85
	19-24 mmol/l	49	43,75	10	37,03
	> 24 mmol/l	7	6,25	3	11,11

BB sub limita normală a fost înregistrat la peste 45% din pacienți, valori normale au fost întâlnite la aproximativ 40% din pacienți cu TP (tabelul 3), iar valori crescute au fost prezente la doar 11-14% pacienți cu TP.

Acidoza respiratorie este un proces fiziologic care determină creșterea primară a  $\text{PaCO}_2$ , urmată eventual de creșterea compensatorie a  $\text{HCO}_3^-$ . Alcalemia respiratorie este un proces fiziologic care determină scăderea primară a  $\text{PaCO}_2$ , urmată eventual de scăderea compensatorie a  $\text{HCO}_3^-$ . La bolnavii cu TEAP tulburările bilanțului acidobazic au purtat un caracter simplu la 102 (91,07%) pacienți și la 27 (100%) cu TP, iar dezechilibrul cu caracter mixt s-a înregistrat la 57 (50,89%) bolnavi cu TEAP și 23 (85,18%) cu TP (tabelul 4).

**Concluzii:**

1. Dereglările metabolismului gazos și celui acidobazic, atât în TEAP, cât și TP, au un caracter polimorf: inițial sunt prezente dereglări ale metabolismului gazos, urmate de perturbări mixte ale metabolismului acidobazic.

2. În TEAP debutul dereglărilor gazoase, aci-

dobazice corelează cu tabloul clinic acut, iar în TP inițial apar dereglări moderate ale metabolismului gazos și celui acidobazic, cu manifestări clinice silențioase.

3. Valorile  $\text{PaCO}_2$  în sângele arterial la bolnavii cu TEAP au avut o evoluție corespunzătoare tulburărilor metabolismului gazos, caracteristice unei alcalemie respiratorii, iar la bolnavii cu TP – unei acidoze respiratorii. Pacienții cu TP au prezentat acidemie de 1,17 ori mai des decât pacienții cu TEAP.

**Bibliografie selectivă**

1. Cojocaru V., Hotineanu V., Cojocaru D., *Leziunea pulmonară acută/sindromul de detresă respiratorie acută la bolnavii cu patologie chirurgicală*. Chișinău, 2011.
2. Cojocaru V. *Dereglări hemostazice în stări patologice critice*. Chișinău, 2006.
3. Cojocaru V., Părgari B., Baltag R. *Resuscitarea bolnavului de tromboembolism vascular sever. Recomandări metodice*. Chișinău, 2005.
4. Dantzker D.R. *Pulmonary gas exchange*. In: Dantzker D.R., ed. *Cardiopulmonary Critical Care*. Orlando: Grune Stratton, 1986, p. 25–46.
5. Dantzker D.R. *Effects of pulmonary embolism*

on the lung. In: Anesthesiology clinics of North America, 1992, 10(4), p. 781-791.

6. Goldhaber Z.S., Elliot C.G., *Acute pulmonary embolism: Part I: Epidemiology, Pathophysiology and diagnosis*. In: Circulation, 2003, 108, p. 2726-2729.

7. Hoellerich V.L., Wigton R.S. *Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings*. In: Arch. Intern. Med., 1986, 146, p. 1699-1704.

8. Lesser B.A., Leeper K.V., Stein P.D. et al. *The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. In: Chest., 1992, 102, p. 17-22.

### Rezumat

Modificările anormale ale gazelor pulmonare sunt consecințe deseori inevitabile în TEAP/TP acut. Hipocapnia este comună, uneori însă nu atât de des ca hipoxemia. La pacienții cu insuficiență respiratorie hipercapnică, TEAP/TP uneori poate fi însoțită de reducerea PaCO<sub>2</sub>. Gradul de hipocapnie pare a fi independent de gradul de severitate a hipoxemiei și este puțin probabil ca acest fapt să fie consecința stimulării chemoreceptorilor. Schimbul anormal de gaze la pacienții cu TEAP/TP rezultă din mecanisme combinate, ce includ diferența de ventilație/perfuzie (VA/Q), șuntul intrapulmonar și intracardiac, difuziune neadekvată și hipoxemie venoasă mixtă. De aceea, importanța acestor factori este diferită la fiecare pacient.

### Summary

Abnormal pulmonary gas exchange is an almost inevitable consequence of acute pulmonary thromboembolism/ thrombosis. Hypocapnia is common, although perhaps not as universal as hypoxemia. Even in patients with hypercapnic respiratory failure, acute pulmonary embolism has been associated with reduction in the PaCO<sub>2</sub>. Because the degree of hypocapnia appears to be independent of the severity of the hypoxemia, it is unlikely that it is due to chemoreceptor stimulation. The abnormal gas exchange in patient with acute pulmonary thromboembolism/trhrombosis results from a combination of mechanism, including ventilation/perfusion (VA/Q) inequality, intrapulmonary and intracardiac shunting, diffusion impairment, and mixed venous hypoxemia. The importance of each of these factors varies from patient to patient.

### Резюме

Аномальные изменения легочного газа часто являются неизбежными последствиями ТЭЛА/ТЛ. Гипокапния является обычным явлением, но иногда не так часто как гипоксемия. Иногда у пациентов с гиперкапнической дыхательной недостаточностью ТЭЛА/ТЛ может сопровождаться снижением PaCO<sub>2</sub>. Степень гипокапнии кажется независимой от тяжести гипоксемии и менее всего зависит от стимуляции рецепторов. Нарушение газообмена у больных с ТЭЛА/ТЛ происходит из-за комбинированных механизмов, включая разницу между вентиляцией/перфузией (VA/Q), внутрилегочный и внутрисердечный шунты. Поэтому, важность этих факторов различна для разных пациентов.

## PERTURBAREA MECANISMULUI VASOPLACHETAR LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ AGRAVATĂ

*Natalia Stoica*, medic, doctorand  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Creșterea în întreaga lume a numărului de pacienți diagnosticați cu boala renală avansată, deseori complicată cu disfuncția multiplă de organe și sindromul de coagulare intravascular diseminat, amenință să atingă proporții epidemice în următorii zece ani.

La bolnavii cu insuficiență renală pot interveni multiple complicații, care induc o evoluție mai agresivă a patologiei de bază, cu un înalt nivel al mortalității. Este de menționat impactul violent al insuficienței renale asupra statutului hemostazei. Patogeneza diversă a bolilor de rinichi ne indică o gamă variată de anomalii ale hemostazei, în funcție de entitatea nozologică. La bolnavii cu insuficiență renală, cu un nivel sporit de toxine uremice, în 70% din cazuri se determină afectarea hemostazei, cu declanșarea sindromului de coagulare intravascular diseminat (CID). Datorită particularităților circulației renale, rinichii sunt deosebit de susceptibili la un astfel de proces, caracteristic evoluției sindromului de CID, ajungându-se uneori la o necroză corticală totală a rinichilor.

Nivelul înalt de toxine uremice, caracteristic pacienților cu insuficiență renală agravată, perturbă inițial și tipic mecanismul vasoplachetar. Toxinele uremice cu tropism endotelial afectează structura peretelui vascular. În urma lizei endoteliale, plachetele care sunt antrenate nu-și pot îndeplini funcția de hemostază, fiind "intoxicate" de uremie și creatininemie, cu afectarea atât a adeziunii cât și a agregării plachetare. Endoteliul și trombocitele la bolnavii cu insuficiență renală care sunt supuși hemodializei au o funcționalitate redusă dublu, în urma contactului cu aparatul de dializă și a agresiei haperinei. Circulația extracorporală este însoțită de hipotensie nonpulsatilă, ce agravează și mai mult vasoconstricția renală, cu creșterea titrului de noradrenalină și activarea sistemului renin-angiotensin.

Vasoconstricția renală este amplificată și de creșterea nivelului de tromboxani eliberați prin activarea plachetară și secreția intravasculară a endotelinelor. Perturbările hemostazei se pot manifesta în funcție de prezența sau absența proteinuriei. În cazul insuficienței renale fără proteinurie, scade capacitatea de coagulare a sângelui ca urmare a reducerii capacității de aglutinare a trombocitelor și a reducerii tromboplastinei plachetare, induse de uremie. În prezența proteinuriei crește capacitatea de coagulare a sângelui și

apare tromboza, caracteristică localizării pulmonare.

La 50% din bolnavii cu insuficiență renală agravată s-a înregistrat hipoalbuminemia, care induce, de asemenea, creșterea agregării plachetare.

Aceste tulburări deseori se manifestă prin hemoragii inițial subcutane (echimoze, peteșii), epistaxis, gingivoragii, mai apoi cu tendință de hemoragii masive, de regulă cu localizare gastrointestinală, ele reprezentând manifestări de debut și totodată cele mai importante simptome ale bolnavului cu sindrom de coagulare intravascular diseminat.

Suferinței renale din insuficiența renală i se alătură disfuncția circulatorie renală, specifică sindromului de coagulare intravascular diseminat. În sindromul CID dereglările circulatorii renale sunt înregistrate constant și pot apărea foarte timpuriu de la debutul sindromului. Fluxul sangvin renal, ultrafiltrarea glomerulară, precum și diureza scad cu 30-50% față de valorile inițiale. Fluxul sangvin renal poate scădea până la 80% în formele grave ale sindromului CID, fiind rezultatul atât al vasoconstricției renale și fenomenelor de maldistribuție renală, cât și al scăderii debitului cardiac. Fenomenul de maldistribuție este evident la nivelul rinichiului, când vasoconstricția corticalei induce maldistribuție și în medulară. Acest fenomen are loc și în alte organe și poate genera perturbări grave de repartiție a fluxului sangvin, contribuind la instalarea disfuncțiilor poliorganice. Maldistribuția este datorată, în special, șunturilor funcționale arteriovenoase de la nivelul microcirculației.

Variațiile observate în fluxul sangvin renal în cazul sindromului CID se explică prin numeroase cauze: motivul declanșării CID, tipul șocului, severitatea hipotensiunii, administrarea adecvată de lichide pentru corectarea hipovolemiei. Un rol foarte important îl joacă ruperea echilibrului dintre factorii de autoreglare renală: dezechilibrul dintre factorii vasoconstrictori (noradrenalina, angiotensina, vasopresina) și vasodilatatori (bradikinină, prostaglandine), care conduc la degradarea circulației renale.

Patologia renală progresivă, cu afectarea în lanț a celorlalte sisteme, este răspunzătoare pentru 4 milioane de decese în toată lumea și impune probleme serioase de diagnostic, tratament și resurse materiale.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 14 pacienți cu criterii clasice clinice și paraclinice, caracteristice insuficienței renale acute: 7 pacienți cu insuficiență renală acută prerenală, 6 cu insuficiență renală acută renală și 1 bolnav cu insuficiență renală postrenală, la care a fost studiat mecanismul vasoplachetar.

Toți pacienții au fost monitorizați: tensiunea arterială (TA sistolică, diastolică și medie), alura ventriculară, frecvența respiratorie, saturația cu O<sub>2</sub>, pre-

siunea venoasă centrală, diureza totală, fiind supuși următoarelor teste pentru determinarea tulburărilor vasotrombocitare: numărul plachetelor în dinamică, timpul de sângerare după Duke, agregarea trombocitelor, adeziunea trombocitelor pe sticlă, rezistența capilară – numărul peteșilor (după Borchgrevik C.F.).

**Rezultate și discuții.** Studiul nostru a constatat afectarea mecanismului vasoplachetar la 12 bolnavi (85,71%) cu insuficiență renală acută. Trombocitopenia moderată < 180 și >100\*10<sup>9</sup>/l a fost înregistrată la 5 pacienți: la 3 (50%) cu insuficiență renală prerenală și la 2 (33,3%) bolnavi cu insuficiență renală acută. Valorile trombocitopeniei < 100\*10<sup>9</sup>/l au fost atestate la 4 (66,66%) bolnavi cu insuficiență renală acută prerenală și renală, dependente de creșterea marcată a nivelului seric al ureei și creatininei. La 1 pacient cu insuficiență renală acută prerenală și la 2 (33,24%) cu insuficiență renală acută nivelul trombocitelor a scăzut până la 50\*10<sup>9</sup>/l, ceea ce denotă o decompensare periculoasă a mecanismului vasotrombocitar. Trombocitoza nu a fost înregistrată la nici un bolnav cu insuficiență renală.

Prelungirea timpului de sângerare Duke > 4 min. a fost mai impunătoare la 6 (42,86%) pacienți cu insuficiență renală acută prerenală și renală, care corelează cu valorile trombocitopeniilor obținute. Testul rezistenței capilare (după Borchgrevik C.F.), a fost semnificativ pozitiv la 7 (50%) bolnavi cu insuficiență renală acută și pozitiv în 5 (35,71%) cazuri. Menționăm că la unii bolnavi indicii acestui test au fost pozitivi pe fundalul valorilor normale ale numărului de trombocite.

Insuficiența renală acută, manifestată prin uremie marcată, provoacă endotelită generalizată cu consum excesiv de trombocite pentru refacerea intimei endoteliale. Chiar și respectarea acestui postulat nu a protejat pacienții de neadministrarea drogurilor ce cauzează depleție trombocitară: la 8 (66,67%) bolnavi s-au utilizat pereparate cardiovasculare, la 10 (83,33%) – antibiotice, la 9 (75%) – H<sub>2</sub> blocatori, la 4 (33,33%) – antiinflamatoare nonsteroidiene și la 6 (50%) – opioide și benzodiazepine care, posibil, au intensificat și mai mult gradul de trombocitopenie.

### Concluzii:

1. Insuficiența renală acută, manifestată prin uremie marcată, provoacă endotelită generalizată cu consum excesiv de trombocite și declanșarea sindromului trombohemoragic.

2. Studiul statutului vasoplachetar joacă rolul principal în diagnosticul sindromului trombohemoragic de origine uremică.

3. Aprecierea calității dezechilibrului vasoplachetar la bolnavii cu insuficiență renală acută a stat la baza inițierii terapiei hemostazice corecte și timpurii.

### Bibliografie selectivă

1. Cojocaru V. *Stările critice în hemostazie și actul chirurgical-anestezic*. Chișinău, 2005, p. 19-145.
2. Tănase A., Cepoida P., Cornea N., Maximenenco E. *Insuficiența renală acută. Protocol clinic național*. 2008, ed. I, p. 6-77.
3. Huether E.S., Mc Conce L.K. *Understanding pathophysiology*. Ed. Mosby Inc., 2000, p. 521-564.
4. Cucuianu M., Trif I., Cucuianu A. *Hemostaza: biochimie, fiziopatologie, clinică*. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1994.
5. Saito H. *Hemostatic disorders associated with renal disease*. In: Ratnoff and Forbes (Editors). *Disorders of hemostasis*. WB Sanders Comp. Philandelphia, London, Toronto, Monreal, Sydney, Tokyo, 1991, p. 480-492.
6. Cucuianu M., Manasia M., Spânu C., Trif I., Mărcușu C., Roman S., Rus H.G. *Hemostatic variables in nephrotic patients*. In: Rev. Roum. Med. Int., 1991, p. 29-64.

### Rezumat

Creșterea în întreaga lume a numărului de pacienți diagnosticați cu boala renală avansată, în 70% de cazuri complicată cu perturbarea hemostazei, amenință să atingă proporții epidemice în următorii zece ani. Scopul studiului efectuat este estimarea statutului vasoplachetar la bolnavii cu insuficiență renală acută, în contextul determinării conduitei terapiei intensive a sindromului trombohemoragic. În studiu au fost incluși 14 bolnavi cu criterii clasice ale insuficienței renale acute, la care a fost studiat mecanismul vasoplachetar.

În confirmarea diagnosticului timpuriu, a dereglărilor mecanismului vasoplachetar au o importanță prioritară următoarele investigații: numărul plachetelor în dinamică, timpul de sângerare după Duke, agregarea trombocitelor, adeziunea trombocitelor pe sticlă, rezistența capilară – numărul peteșilor (după Borchgrevik C.F.). Succesul terapeutic la bolnavii cu sindrom trombohemoragic și insuficiență renală acută ține de confirmarea timpurie a perturbărilor mecanismului vasoplachetar.

### Summary

Increasing number worldwide, of the patients diagnosed with advanced renal disease in 70% of cases is complicated with hemostasis disturbances; threaten to reach epidemic proportions in the next ten years. The purpose of the conducted study is estimation of the vaso-platelet status in the patients with acute renal failure, for a better approach and intensive therapy of the thrombohaemorrhagic syndrome. In the study were included 14 patients with classic criteria for acute renal failure, which were studied the vaso-platelet mechanism.

Higher importance for earlier confirmation of the diagnostic of vaso-platelet disorders, had the following investigations: the number platelet in dynamic development, bleeding time - Duke, platelet aggregation, platelet adhesion on the glass, capillary resistance - the number of petechial (Borchgrevik CF method). Successful outcome of patients with thrombohaemorrhagic syndrome and acute renal failure is dependent on earlier diagnosed disturbances of the vaso-platelet mechanism.

### Резюме

Рост во всем мире числа пациентов с диагнозом почечной болезни, в 70% случаев осложненной нарушениями гемостаза, угрожает достичь масштабов эпидемии в течение ближайших десяти лет. Цель исследования – оценка сосудисто-тромбоцитарного статуса у больных с острой почечной недостаточностью в контексте определения интенсивной терапии. Исследование включило 14 пациентов с классическими критериями острой почечной недостаточности, у которых был изучен сосудисто-тромбоцитарный механизм.

Приоритетными подтверждения первичных расстройств сосудисто-тромбоцитарного механизма являются следующие исследования: число тромбоцитов, время кровотечения по Duke, агрегация тромбоцитов, адгезия тромбоцитов, резистентность капилляров – число петехий (по Borchgrevik C.F.). Успешное лечение пациентов с тромбо-геморрагическим синдромом и острой почечной недостаточностью зависит от раннего подтверждения нарушений сосудисто-тромбоцитарного механизма.

## STUDII CLINICE A UTILIZĂRII PREPARATULUI INJECTABIL BIOR ÎN TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU SEPSIS GRAV

*Victor Cojocaru*, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Mihail Borș*, dr. în medicină, conf. univ., *Ion Ciobanu*, medic cat. super., secundar clinic, *Sergiu Salaur*, medic cat. super., șef secție reanimare septică, *Gheorghe Trinca*, medic cat. super., *Petru Sturza*, medic cat. super., *Octavian Usurelu*, medic cat. super. USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica IMSP SCR

**Introducere.** Terapia intensivă a sepsisului trezește permanent discuții privind necesitatea unei abordării polimodale și polisistemice a pacientului septic [1].

Printre multitudinea de probleme pe care le prezintă pacientul septic, un loc aparte îl are statutul imunologic și metodele terapeutice de imunomodulare. Este demonstrat că sepsisul este însoțit de incapacitatea de a regla răspunsul inflamator; sistemul inflamator devine hiperactiv, implicând mecanisme de apărare atât celulare, cât și umorale [2].

În declanșarea sepsisului, apariția citokinelor și chemokinelor proinflamatorii a fost clar stabilită. Neutrofilele, macrofagele și limfocitele produc cantități crescute de mediatori proinflamatori, în special



TNF, IL6, IL1 și IL8. Simultan, producția crescută de proteine de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă, conduce la mecanisme de apărare în care sistemul complementului este activat și sunt produși mediatori proinflamatori, incluzând C5a, care crește producția de citokine și chemokine. În plus, se activează și sistemul de coagulare, conducând la coagulopatie intravasculară diseminată [3].

Celulele fagocitare (neutrofile și macrofage) sunt activate de către mediatorii timpurii, eliberează enzime granulare și produc specii reactive de oxigen, printre care și  $H_2O_2$ , produs de importanță crucială pentru nimicirea bacteriilor.  $H_2O_2$  lezează însă și țesuturile în care este produs, ducând în ultimă instanță la creșterea permeabilității vasculare și afectarea organelor [4].

În ultimele stadii ale sepsisului sunt produși mediatori antiinflamatori – IL10, TGF $\beta$  (*Transforming growth factor*) și IL13, consecința fiind diminuarea producției de mediatori proinflamatori din stadiile anterioare. În această fază sunt suprimate anumite funcții înnăscute, în special cele ale neutrofilelor, sistemul de apărare a gazdei devine hiporeactiv și se instalează imunoparalizia.

Patogeneza declanșării și evoluției sepsisului ne sugerează că folosirea preparatelor imunomodulatoare, antioxidantelor în terapia complexă a sepsisului este benefică, chiar strict necesară [5]. Din suita de preparate cu efect imunomodulator, în R. Moldova a fost elaborat un preparat autohton „BioR”, obținut prin tehnologii originale de sinteză orientată, extragere succesivă, fracționare și purificare a substanțelor bioactive din biomasa algei cianofite *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl.

Preparatul „BioR” are un spectru larg de acțiune: imunomodulator, citoprotector, antivirotic, regenerant, antiinflamator, hipolipemiant, hepatoprotector, antiaterogen. Posedă acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutatationului (inducerea sintezei glutatationului redus, sporirea enzimelor ciclului glutatonic-glutationreductazei, glutatation peroxidazei, glutatation-S-transferazelor și g-glutationtransferazei) și menținerea echilibrului dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant (reducerea radicalilor liberi ai oxigenului, conjugatelor dienice și dialdehidei malonice) și creșterii potențialului antioxidant, inclusiv a verigilor enzimatică și celor neenzimatică (majorarea nivelului superoxidismutazei, catalazei, enzimelor glutationice, restabilirea conținutului glutatationului redus, tocoferolului, SH-grupelor). Imunocorector al reactivității imunologice și rezistenței naturale prin acțiunea sa asupra metabolismului celulelor imunocompetente: normalizarea schimbului energetic al limfocitelor și

funcțiile enzimelor oxidoreducătoare ale neutrofilelor. Prezența în componența lui a aminoacizilor, oligopeptidelor și a microelementelor Mn, Fe, Zn, Cu, Se etc. stimulează procesele de regenerare a țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și umorale. Acțiunea antivirotică este determinată de prezența polizaharidelor sulfatate, care împiedică pătrunderea virusului în celulă [6].

Au fost efectuate o serie de studii clinice la diverse instituții medicale din țară (catedra de chirurgie, FPM a USMF, prof. universitar N. Gladun; secția de leziuni termice a SCR de Traumatologie și Ortopedie, șef secție Octavian Cirimpei; Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”, profesor cercetător Sergiu Ghindă; SCR, catedra de medicină internă nr. 4 a USMF, prof. universitar Vlada-Tatiana Dumbrava etc.). Preparatul „BioR” este aprobat în câteva forme medicamentoase, inclusiv sub formă de soluție injectabilă de 0,5%/1 ml pentru administrare intramusculară.

În cadrul studiului clinic pe baza SCR, clinica de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, secția de reanimare septică au fost incluși 48 de pacienți cu diferite forme de sepsis grav, complicat cu disfuncții multiple de organe (MODS).

**Scopul investigației** a fost studierea eficienței acțiunii de imunomodulare a preparatului „BioR” asupra pacienților cu sepsis grav, complicat cu MODS.

**Sarcinile:** 1) Studierea eficienței metodelor de administrare (intramusculară și intravenoasă) a preparatului „BioR” asupra tratamentului sepsisului grav. 2) Studierea acțiunii imunomodulatoare a preparatului „BioR” asupra sepsisului grav.

**Metodologia studiului.** Pacienții au fost divizați în trei grupuri. **I grup** – 12 pacienți cu sepsis, cărora li s-a administrat preparatul „BioR” 1 ml x 2 ori în 24 ore intramuscular + tratamentul sepsisului conform protocoalelor; **II grup** – 16 bolnavi cu sepsis, care au folosit preparatul „BioR” 2 ml în infuzie continuă intravenoasă pe seringă electrică automată în 24 ore + tratamentul sepsisului conform protocoalelor; **III grup de control** – 20 pacienți cu sepsis, supuși doar tratamentului sepsisului conform protocoalelor. Pe parcursul tratamentului au fost monitorizate zilnic hemoleucograma, statutul hemostazic, echilibrul electrolic, modificările biochimice.

**Rezultatele obținute.** Durata tratamentului pacienților cu sepsis grav în secția de reanimare septică a fost variată. În I grup durata medie a fost de 5 zile, în II grup durata medie a fost de 7,5 zile, în III grup – 9,9 zile. În I grup au decedat doi pacienți (16%), în II grup – un pacient (6%), în III grup – doi bolnavi (10%). Dacă se sumează numărul pacienților care au primit „BioR” (12+16), mortalitatea a fost de 9,3 %.

Toleranța preparatului BioR la administrarea intramusculară și intravenoasă a fost bună. Reacții cutanate locale în locul injectării sau în alte porțiuni ale tegumentelor nu s-au observat. De asemenea, reacții generalizate imediate sau întârziate nu au fost înregistrate.

În tabelul 1 este redată dinamica leucogramei sub influența „BioR”-ului la pacienții cu sepsis grav și cu sindrom de disfuncție multiplă de organe.

Din tabel se observă o creștere moderată a leucocitozei în primul grup, fără dinamică în grupul II și descreștere în grupul III. Date despre eozinofilie nu sunt prezente în nici un grup. Se atestă o descreștere a nesegmentatelor în toate grupurile, cel mai evident

în primul grup. Creșterea numărului de limfocite o avem în toate trei grupuri, cel mai evidențiat în gr. II, ceea ce ne sugerează o acțiune benefică a „BioR”-ului asupra sistemului imunologic. În tabelul 2 este redată dinamica unor parametri ai sistemului hemostazic pe fundalul tratamentului cu „BioR”.

Analiza datelor a scos în evidență o acțiune nesemnificativă a „BioR”-ului asupra sistemului hemostazic și, având în vedere evoluția variată a parametrilor în toate cele trei grupuri, nu se poate face o concluzie clară și informativă despre influența preparatului asupra sistemului hemostazic. Analiza unor parametri principali ai echilibrului electrolitic și celui biochimic este redată în tabelul 3.

Tabelul 1

**Dinamica datelor leucogramei la începutul și la sfârșitul tratamentului**

Investigația	I grup		II grup		III grup	
	Început	Sfârșit	Început	Sfârșit	Început	Sfârșit
Etapa tratamentului						
Leucocite x10 <sup>9</sup>	11,4	15,0	11,6	11,6	22,1	11,1
Eozinofile %	1,5	1,1	0,25	1,25	0,1	0,8
Mielocite %	0,6	0,3	0,25	0,12	0,7	0,7
Metamielocite %	0,17	0	0,67	0,12	1,1	0
Nesegmentate %	18,5	9,83	28,12	17,12	22,0	12,7
Segmentate %	70,0	74,3	57,0	65,62	65,7	70,8
Limfocite %	7,67	9,67	9,5	12,0	6,7	8,8
Monocite %	5,5	5,17	4,5	5,0	3,3	6,2

Tabelul 2

**Dinamica datelor statutului hemostazic la începutul și la sfârșitul tratamentului**

Investigația	I grup		II grup		III grup	
	Început	Sfârșit	Început	Sfârșit	Început	Sfârșit
Etapa tratamentului						
TTPA	44,1	72,0	43,1	39,0	35,8	46,0
Protrombina %	72,1	69,0	75,3	77,7	77,9	76,2
Fibrinogen g/l	4,7	3,9	4,2	4,5	4,8	5,1
Activitatea fibrinolitica	298,3	375,0	332,5	331,2	309,0	332,0

Tabelul 3

**Dinamica evoluției datelor echilibrului electrolitic și datelor biochimice**

Investigația	I grup		II grup		III grup	
	Început	Sfârșit	Început	Sfârșit	Început	Sfârșit
Etapa tratamentului						
Potasiu mmol/l	3,8	3,8	3,8	5,1	4,2	3,8
Sodiu mmol/l	140,6	138,8	139,6	137,7	140,4	140,3
Clor mmol/l	96,5	95,5	96,7	100,0	103,3	100,2
Calciu mmol/l	1,8	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2
Proteine g/l	59,5	57,3	56,2	62,5	52,7	50,5
Bilirubina totală Mmol/l	30,8	28,8	19,0	23,2	37,3	24,4
Bilirubina directă	10,0	8,0	3,75	6,6	18,8	6,5
Bilirubina indirectă	20,8	20,8	15,25	16,6	18,5	17,9
Ureea	8,8	7,9	5,9	7,9	14,5	13,4
Creatinina	118,0	90,1	111	108,5	169,7	134,6
Glucosa mmol/l	7,2	5,4	6,7	4,9	9,8	7,8
AST mmol/l/oră	0,26	0,23	0,42	0,26	0,40	0,30
ALT mmol/l/oră	0,36	0,41	0,39	0,27	0,72	0,28
Amilaza gr/l/oră	23,1	22,0	37,2	37,0	34,0	45,0

Datele obținute ne demonstrează schimbări în metabolismul ionic, care nu perturbază semnificativ echilibrul hidroionic; o creștere a proteinelor sanguine în grupul II față de grupurile I și III; descreșterea pigmentilor biliari în I grup, creștere moderată în II grup și descreștere în grupul III. Se atestă, de asemenea, o descreștere a creatininei în toate trei grupuri și o variație a ureei, cu descreștere moderată în grupurile I și III și creștere moderată în grupul II, dar în limite fiziologice acceptabile.

**Concluzii.** Preparatul imunomodulator autohton „BioR” este eficient în tratamentul pacienților septici, atât prin administrare intramusculară, cât și pe cale intravenoasă, iar unele efecte curative imunomodulatoare sunt mai evidente pe cale intravenoasă. Administrarea atât intramusculară, cât și intravenoasă a preparatului la bolnavii septici este inofensivă și sigură. Acțiunea imunomodulatorie a preparatului „BioR” în tratamentul pacienților septici a influențat pozitiv statutul imunologic și rezultatele terapiei. Influența medicamentului asupra homeostaziei și rezultatele tratamentului necesită studii mai aprofundate pe tripluri mai largi.

#### Bibliografie selectivă

1. Ion Balica. *Sepsisul în inflamațiile și destrucțiile pulmonare acute*. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2006, nr. 5, p.160.
2. Simona Mera. Teza de doctorat: *Explorarea răspunsului inflamator sistemic în sepsis*. Cluj-Napoca, 2010, p. 4.
3. Vladimir Hotineanu, Ion Balica. *Sepsisul abdominal. Particularități clinice și de tratament*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2006, nr. 4, p. 87.
4. Carmen Pantis. Teza de doctorat: *Amine simpatomimetice în sepsis sever și șoc septic*, Oradea, 2007, p. 17.
5. Ю.А. Козлов. *Роль и место иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении вторичной иммунной недостаточности при гнойно-воспалительных заболеваниях*. В: сборник статей: Применение иммуномодулятора Полиоксидоний в хирургической практике. Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, 2009, с. 14-16.
6. Valeriu Rudic. *BioR: studii biomedicale și clinice*. Chișinău, 2007, p. 15.

#### Rezumat

A fost studiată acțiunea imunomodulatoare a preparatului „BioR” la 28 de pacienți cu sepsis grav, complicat cu disfuncție multiplă de organe (MODS), utilizând căile de administrare intramusculară și intravenoasă, cu durata tratamentului de 7-9 zile. A fost apreciată dinamica leucogrammei, staturile hemostazic, biochimic și ionic. S-a observat că preparatul „BioR” atât prin administrare intramusculară, cât și pe cale intravenoasă, are acțiune imunomodulatoare benefică, influențând pozitiv rezultatele tratamentului complex al pacienților cu sepsis grav, complicat cu MODS.

#### Summary

The immunomodulatory action of „BioR” was studied in 28 patients with several sepsis, complicated by multiple organ dysfunction syndrome (MODS), using intramuscular and intravenous administration during 7-9 days. It was appreciated dynamic of granulocytes, hemostasis, biochemical and ionic status. It was observed that both the intramuscular preparation „BioR” as well as intravenously, have beneficial action immunomodulators, the positive results in complex treatment of patients with sepsis, complicated by MODS.

#### Резюме

Иммуномодулирующее действие препарата “BioR” изучали у 28 пациентов с тяжелым сепсисом, осложненным полиорганной недостаточностью, используя внутримышечное и внутривенное применение продолжительностью 7-9 дней. Была оценена динамика лейкограммы, гемостаза, биохимического и ионного статусов. Было отмечено, что и внутримышечно, и внутривенно препарат “BioR” оказывают благотворное иммуномодулирующее действие, положительно влияет на результаты комплексного лечения.

## PARTICULARITĂȚILE ANESTEZIEI LA PACIENTUL CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ

*Mihail Borș*, dr. în med., conf. univ.,  
*Victor Cojocar*, dr. hab. în med., prof. univ.,  
*Virgil Guțan*, dr. în med., conf. univ.,  
 USMF „Nicolae Testemițanu”,  
 Clinica IMSP SCR

**Introducere.** Numărul intervențiilor chirurgicale efectuate bolnavilor cu insuficiență renală este în continuă creștere în ultimii ani. Aceasta se datorează atât creșterii numărului de pacienți menținuți în viață prin dializă și a duratei lor de supraviețuire, cât și frecvenței mari a complicațiilor chirurgicale la această categorie de pacienți [1]. Perioperatoriu la bolnavii cu disfuncție renală pot interveni complicații serioase, ce cauzează o mortalitate ridicată, care impun creșterea capacității preventive printr-o supraveghere riguroasă, o tehnică anestezică și operatorie exigentă, precum și o reechilibrare homeostazică adecvată [4]. Conlucrarea minuțioasă dintre anestezicolog, chirurg, urolog și nefrolog în managementul unui bolnav renal cronic, care urmează să suporte o intervenție chirurgicală, poate diminua considerabil numărul complicațiilor intra- și postoperatorii la această categorie de bolnavi [5]. Primul punct esențial este evaluarea corectă a stadiului disfuncției renale. La pacienții cu IRC în

stadii de predializă se va pune accent pe conservarea diurezei și prevenirea alterării funcției renale restante. În cazul bolnavilor cu IRC dializați se vor monitoriza parametrii ce oferă informații privind complicațiile frecvente la anefrici și se vor personaliza condițiile efectuării terapiei de suplere [6].

**Formele de insuficiență renală.** Există mai multe forme clinice și stadii evolutive de insuficiență renală:

**1. Insuficiența renală cronică (IRC),** care constă în diminuarea permanentă a funcției renale, care contribuie la instalarea în organism a unor perturbări ce vizează homeostazia hidroelectrolitică și acidobazică, eliminarea deșeurilor organice, secreția de hormoni (renina sau eritropoetina), metabolismul osos. IRC are caracter ireversibil.

**2. Insuficiența renală acută (IRA),** care perturbă de asemenea homeostazia mediului intern prin izotonia, izoionia, izohidria și capacitatea de a elimina deșeurile metabolice. IRA are caracter reversibil și apare în cazul unor agresii ischemice, toxice, septice, traumatice sau în cursul unor nefropatii medicale [2, 7].

**Tipuri și stadii evolutive ale IR care impun conduită anestezică diferențială:**

1. IRC terminală, aflată sub epurație extrarenală;
2. IRC nonterminală, aflată sub terapie medicamentoasă și dietetică;
3. IRA organică, aflată sub dializă;
4. IRA funcțională sau cu leziuni organice minime ce nu necesită dializa.

Din punct de vedere al diurezei, există insuficiențe renale cu diureza păstrată și cu diureză oligoanurică [6]. O categorie care impune o conduită particulară reprezintă bolnavii cu transplanturi. Aceștia pot să prezinte funcție renală normală, insuficiență renală cu diureza conservată sau să se afle sub dializă [9]. Cercetarea funcției renale este o condiție obligatorie înaintea oricărui act anestezic.

**Modificări farmacologice la bolnavii cu insuficiență renală.** Insuficiența renală induce schimbări importante farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentelor: diminuarea excreției medicamentelor globale și a metaboliților lor, diminuarea metabolismului renal, modificări de volum și distribuție, perturbarea solubilității în lipide și fixarea pe proteine, modificări de răspuns al organelor-țintă [6].

**Anestezice injectabile.** *Barbituricele* sunt puțin influențate de IRC, în afară de modificările legării de proteinele plasmatiche, fapt ce impune reducerea dozelor. *Midazolamul*, *ketamina* și *propofolul* nu au clearance-ul și perioada de înjumătățire semnificativ diminuate față de indivizii normali. *Ketamina* crește DSR și DFG, dar reduce diureza, probabil prin acțiune

simpatică. La *propofol* există risc crescut de hipotensiune [1].

*Atropina* este găsită în cantitate de 20–50% intactă sau sub formă de metaboliți în urină. Dozele nu induc nici o complicație clinică, dar necesită precauție la pacienții tahicardici. *Morfina* are excreția scăzută, durata de acțiune prelungită, iar în practică dozele trebuie reduse. Funcția renală scăzută nu alterează proprietățile farmacocinetice ale *fentanilului*, *sufentanilului*, *petidinei*, *pentazocinei*, *naloxonei*. *Alfentanilul* are efectul clinic mărit prin creșterea fracțiunii libere.

Tehnicile ce utilizează doze scăzute de fentanil sau sufentanil nu deprimă contractilitatea miocardică și au efect minim pe DSR și DFG. Sunt considerate mai eficiente ca anestezicele volatile pentru suprimarea eliminării de catecolamine, angiotensină II, aldosteron și ADH, induse prin actul chirurgical [3].

**Anestezicele inhalatoare.** Reversibilitatea efectelor centrale ține de eliminarea pulmonară și de modificările funcției renale, care au impact minim asupra răspunsului acestor agenți. *Ionii de fluor* rezultați din metabolism au impact nefrototoxic mai ales asupra insuficienței renale cronice nonterminale, cu risc de decompensare acută [1, 3]. *Halotanul*, *enfluranul*, *izofluranul* cu  $N_2O$  induc reducerea moderată a DSR și DFG, în principal prin efect asupra circulației sistemice.

**Relaxantele musculare.** Acțiunea curarelor este influențată de insuficiența renală, ceea ce poate genera complicații respiratorii și cardiovasculare. *Succinilcolina* poate produce bloc prelungit prin diminuarea pseudocolinesterazei, datorată anemiei și/sau hemodializei. Problema principală ține de hiperkaliemie, deoarece poate surveni stopul cardiac. Curarele nedepolarizante au eliminare diferită renală și pot să-și prelungească acțiunea la bolnavii cu insuficiență renală. *Pancuroniumul* necesită un interval prelungit între doze. *Vecuroniumul* se elimină 20–30% prin urină și deci durata de acțiune este prelungită. *Atracuriumul* este metabolizat în produși inactivi și perioada de înjumătățire nu este afectată de funcția renală. Este mai hipotensor decât vecuroniumul. *Atracuriumul* pare să fie curara ideală la bolnavii cu deficit renal. Este recomandată utilizarea în perfuzie continuă, în doze de 0,5 mg/kg/ora. Permite detubarea pe masa de operație. *Mivacuriumul* la IRC terminală, după o injecție de 0,15 mg/kg, își prelungește acțiunea de 1,5 ori. *Rocuroniumul* nu pare să prezinte diferențe semnificative față de pacienții miorelaxați cu atracurium [1, 3, 6].

**Anestezicele locale.** Insuficiența renală nu modifică farmacocinetica *lidocainei* sau *bupivacainei*. Factorii ce influențează țin de terenul pacientului și de factorii favorizanți (acidoza metabolică, hiperkaliemia, coagulopatiile și cardiopatiile) [5].



### Principalele tipuri de intervenții întâlnite în insuficiența renală:

- **Intervenții specifice** – transplantul renal, crearea de fistule arteriovenoase sau șunturi (ultimele două – sub anestezie locală sau locoregională), paratiroidectomii subtotale pentru hiperparatiroidismul secundar, binefrectomie pentru HTA refractară la tratament ce expune la risc de hipotensiune postoperatorie, nefrectomie pentru polichistoze și intervenții chirurgicale reconstructive ale aparatului urinar.

- **Intervenții nespecifice** – orice afecțiune chirurgicală (digestivă, ortopedică, cardiopulmonară) poate să necesite intervenție chirurgicală programată sau în condiții de urgență, atunci când nu există alte soluții terapeutice [5, 8].

#### Pregătirea preanestezică și tehnici anestezice:

1. Dializa preanestezică este importantă, deoarece pregătește bolnavul pentru intervenție și anestezie.

2. Hemodializa se va efectua cu puțin anticoagulant.

3. Se va evita pierderea în greutate excesivă prin ultrafiltrare.

4. Durata până la intervenție nu va fi prea lungă, pentru ca dializa postoperatorie să poată fi amânată peste 24 de ore.

5. Valorile K seric și bicarbonatului plasmatic vor fi urmărite cu atenție [1, 6].

#### Riscul anestezic la bolnavii cu insuficiență renală:

1. **Insuficiența renală cronică.** Riscul operator depinde de cauza, tipul morfologic și clinic și stadiul evolutiv. Episoadele acute îngreunează riscul anestezic. Foarte utile sunt testele specifice de explorare a funcției renale. Cea mai importantă este rata filtrației glomerulare. Testele obișnuite sunt retenția azotată și diureza, precum și starea clinică [1, 9].

Riscul mai depinde și de alți factori: complicațiile pulmonare (“sindromul plămânului uremic”), HTA, insuficiența cardiacă, pericardita, anemia, suferința neurovegetativă, sindromul hemoragipar, rezistența scăzută la infecții. Clasificarea riscului anestezic evaluează testele funcționale, biochimice și tabloul clinic.

2. **Insuficiența renală acută.** Evaluarea riscului anestezic în IRA ia în calcul o serie de elemente: supraîncărcarea hidrică, hiperkaliemia, hiponatremia, anemia (hemoliză, sângerări), anomalii ce țin de dializă (trombopenie, CID, hipofibrinogenemie, scăderea factorului S, creșterea produșilor de degradare ai fibrinogenului, scăderea pseudocolinesterazelor, perturbări în alte organe și sisteme (afectare hepatică, pulmonară, digestivă, hematologică, complicații septice etc.) [2, 7].

Prognosticul mai depinde de etiologia insuficienței renale acute, necroza corticală, glomerulonefrita

malignă, nefropatia cronică anterior necunoscută. Intervențiile chirurgicale se vor efectua numai pentru patologii și situații de urgență [8].

**Alegerea anesteziei.** După o premedicație fără particularități, alegerea tehnicii și substanțelor anestezice se va face în funcție de teren și imperativele intervenției chirurgicale.

**Anestezia locoregională** este recomandată la bolnavii cu IRC. Indicațiile, contraindicațiile și complicațiile sunt identice cu ale celorlalți pacienți. Va trebui să ținem seama de trei elemente particulare: riscul hemoragic, riscul infecțios, hipotensiunea mai accentuată la bolnavii deshidratați după hemodializă.

**Anestezia generală.** Orice substanță anestezică și tehnică poate fi aleasă aplicând corecțiile necesare. Vor fi evitate substanțele anestezice cu acțiune depresivă cardiovasculară. Vor fi evitate substanțele anestezice, antibioticele și analgeticele cu potențial nefrototoxic, pentru a evita agravarea leziunilor preexistente. Vor fi evitați factorii agravanți ca hipotensiunea, hipovolemia și episoadele de ischemie renală. Insuficiența renală acută postoperatorie survine în majoritatea cazurilor la bolnavii cu leziuni preexistente, unele cunoscute din antecedente, iar altele depistate prin explorările preoperatorii [5, 6].

Sunt preconizate o serie de terapii pentru a conserva funcția renală: terapia cu manitol, diuretice de ansă sau dopamina în doze mici, cu rezultate clinice dificil de evaluat. Terapia intensivă corectă pre- și postoperatorie poate evita accidentele acute. Se vor evita hipovolemia, infecțiile, hemoragiile, tratamentele potențial nefrotoxice (antiinflamatoare nonsteroidiene, antibiotice, hipotensoare, coloizi cu potențial nefrotoxic) [3, 4].

#### Complicații:

- ✓ Domină problemele cardiovasculare și, în special, oscilațiile TA.

- ✓ Altele sunt legate de decurarizarea tardivă și de hematoame.

- ✓ Urmărirea primelor 48 de ore postoperatorii trebuie să aibă posibilitatea de hemodializă.

**Terapia intensivă postoperatorie** prezintă anumite particularități:

- ✓ Dacă bolnavul are diureza păstrată, evaluăm nevoile de lichide perfuzate.

- ✓ Perfuziile vor fi limitate la minimum, pentru a compensa pierderile și a menține volemia.

- ✓ Dacă bolnavul este dializat, nu este necesar să dăm ioni decât în caz de pierderi importante (aspirație gastrică, fistule).

- ✓ Hemodializa se recomandă după 48 de ore, când riscul hemoragic și cel hipotensor sunt diminuate.

- ✓ Se preferă hemodializa fără anticoagulant,

pentru diminuarea riscului hemoragipar și al hemoamelor postoperatorii [6, 9].

**Hipotensiunea** este o complicație frecventă, cu fiziopatologie complexă: hemoragii postoperatorii, tulburări de hidratare, scăderea hemoglobinei, hipocalcemia, scăderea rezistenței vasculare sistemice sub impactul substanțelor anestezice și hipotensoare, dezvoltarea diferitelor tipuri de șoc [9].

Umplerea vasculară și tonicardiacele în majoritatea cazurilor ameliorează situația. Tratamentul hipotensor va fi prudent postoperator și, în special, după prima dializă.

#### Concluzii:

1. Pacienții cu funcție renală alterată reprezintă una din categoriile de bolnavi cu risc operator crescut.

2. Cunoașterea fiziopatologiei complicațiilor insuficienței renale, precum și conclucrarea dintre chirurg, anestezist, urolog și nefrolog sunt elementele care contribuie la minimizarea riscurilor intervenției chirurgicale.

3. Anestezia la bolnavii cu insuficiență renală nu este uniformă la toți bolnavii și diferă la cei cu IRC dializată comparativ cu pacienții cu diferite stadii evolutive de IRC predialitică.

4. La pacienții cu insuficiență renală cronică în stadii timpurii sunt esențiale măsurile de conservare a funcției renale reziduale: evitarea medicației nefrotoxice, hipovolemiei și hipoperfuziei renale, scăderii filtrării glomerulare.

5. Acutizările IRC refractare la terapia medicamentoasă impun dializa de urgență.

6. Pentru dializații cronice, efectuarea unei ședințe de hemodializă în perioada preoperatorie (12–24 ore preintervenție) atenuază considerabil riscurile de sângerare, diselectrolitemie și hipervolemie.

7. Dacă intervenția nu poate fi temporizată până după efectuarea dializei preoperatorii, se va lua în considerație dializa imediat după intervenție.

8. La bolnavii cu IRA, pe lângă toate măsurile de protejare a funcției renale și corectarea perturbărilor fiziopatologice induse, este indicat de a interveni asupra cauzei care a declanșat IRA și asupra altor disfuncții de organe și sisteme (MODS).

#### Bibliografie selectivă

1. Acalovschii I. *Anestezie clinică*. Ediția "Clusium". Cluj-Napoca, 2005.
2. David C., Ciocâlțeu A., Covic A., *Nefropatii vasculare*. În: *Tratat de Nefrologie*, sub redacția Ciocâlțeu A. Editura Național, 2006, p. 421-446.
3. Kasiske B.L. *Dialysis in Clinical Special Situations*.

*ons: Anesthesia*. In: *Replacement of renal function by dialysis*, Kluwer Academic Publishers, 2000, p. 954-962.

4. Kellerman P.S. *Perioperative care of the renal patient*. In: *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, p.1674.

5. Proca E., Litarczek G. *Tratat de patologie chirurgicală*, vol. II. // Ed. Medicală, București, 1998.

6. Purcaru F. et al., *Managementul perioperator al pacienților cu insuficiență renală*. In: *Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicina de urgență*. Timișoara, 2006.

7. Rădulescu D., David C., Ciocâlțeu A., Mocanu B., Costache D. M., *Insuficiența renală cronică*. În: *Tratat de Nefrologie*, sub redacția Ciocâlțeu A. Editura Național, 2006, p. 593-642.

8. Tilney N.L., Lazarus J.M., *Surgical care of the patient with renal failure*. Saunders (Philadelphia), 1982.

9. Yee J., Parasuraman R., Narins R.G., *Selective review of key perioperative renal-electrolyte disturbances in chronic renal failure patients*. In: *Chest*, 1999, 155(5 suppl.), p. 149S.

#### Rezumat

Articolul oglindește unele particularități de conduită anestezică a pacienților cu insuficiență renală. Sunt trecute în revistă tipurile și stadiile evolutive ale insuficienței renale, care impun o conduită anestezică diferențială. Sunt expuse schimbările farmacocinetice și farmacodinamice ale principalelor preparate anestezice, analgezice și miorelaxante la pacientul cu insuficiență renală. De asemenea, se dau unele recomandări importante privind pregătirea preanestezică, alegerea tehnicii de anestezie și a metodologiilor aplicative diferențiale la pacienți cu divers grad de disfuncție renală.

#### Summary

The article is dedicated to particularities of conduct anesthetic to patients with renal failure. I reviewed the types and evolutionary stages of renal failure requiring anesthetic conduct differentiated. There are exposed the changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the most important anesthetic preparations, analgesics and muscle relaxants to patients with renal failure. It also has some important advice in the preanesthetic preparation, choice of anesthetic techniques and methodologies applied to patients with diverse degree of renal dysfunction.

#### Аннотация

Статья посвящена особенностям проведения анестезии у пациентов с почечной недостаточностью. Проведен обзор основных типов и клинических стадий почечной недостаточности, требующих дифференциальную анестезиологическую тактику. Изложены изменения в фармакокинетике и фармакодинамике основных анестетиков, анальгетиков и миорелаксантов у больных с почечной недостаточностью. Также представлены некоторые важные рекомендации для преданестезиологической подготовки, выбора метода анестезии и дифференциальной тактики для пациентов с различной степенью нарушения функции почек.

## ANESTEZIA REGIONALĂ ÎN OFTALMOCHIRURGIE (REVISTA LITERATURII)

**Sergiu Rusu**, anesteziolog-reanimatolog,  
**Petru Gherghelegiu**, șef secție, **Mihail Borsș**,  
dr. în medicină, conf. univ. șef secție

**Introducere:** Ritmul vieții contemporane înaintază cerințe înalte față de funcțiile vizuale, ce determină creșterea intervențiilor chirurgicale oftalmologice. Aceasta necesită introducerea metodelor performante de tratament chirurgical și de asistență anestezică, ce ar asigura reabilitarea rapidă a pacienților. Anestezia ideală asigură nu numai un efect analgezic bun, acțiune prolongată, ci și lipsa de efecte adverse și schimbări funcțional-organice; de asemenea, previne dezvoltarea inflamației ca rezultat al traumei operatorii.

Anestezia în chirurgia oftalmică are unele particularități și cerințe:

- ✓ Achinezia.
- ✓ Analgezie profundă.
- ✓ Hemoragie minimală.
- ✓ Evitarea reflexului oculocardiac.
- ✓ Controlul presiunii intraoculare.
- ✓ Cunoașterea interacțiunii medicamentelor.
- ✓ Trezire fără grețuri și tuse.

Tipurile de anestezie în oftalmochirurgie sunt:

1. Anestezie locală cu sedare.
2. Anestezie regională.
3. Anestezie generală.

**Anestezia locală.** În oftalmologia contemporană anesteziile locale, ce sunt utilizate pentru anestezie topică (cu picături) a globului ocular, ocupă un loc important în investigațiile de diagnostic, manipulațiile curative, intervențiile microchirurgicale la globul ocular și în cazul utilizării laserului. În ultimii ani, succesele chirurgiei cataractei și glaucomului au dus la utilizarea anesteziei topice a globului ocular ca metodă de sine stătătoare sau în combinație cu sedare, anestezie subconjunctivală, peribulbară și intraoculară (intracameră).

**1. Criteriile de selecție a preparatului pentru anestezia topică.** Criteriul de bază pentru selecția preparatului de anestezie topică este toxicitatea epiteliilor inferioară. Utilizarea dicainei 0,5% și 1% nu este indicată din cauza afectării marcate a epiteliului, descuamarea rapidă în timpul intervenției și dezvoltarea frecventă a stărilor distrofice postoperatorii, deși acest preparat asigură o anestezie stabilă. Preparatele cele mai acceptate pentru acest scop sunt leocaina 0,3%, lidocaina 2% și 0,5% propracaină.

Diverse domenii ale oftalmologiei au cerințe diferite față de anesteziile locale. Pentru intervenții chirurgicale și cu laser sunt necesare preparate cu concentrații mai înalte, ce asigură o anestezie mai prolongată și mai profundă a țesuturilor globului ocular. La optometrie, pentru diminuarea durerii post-manipulații refracționare sunt suficiente concentrații minime de anestezic, ce nu au efect toxic asupra epiteliului cornean și acționează superficial. Actualmente cele mai răspândite sunt: dicaină (tetracaină, ametocaină) 0,25%-1%, oftacaină 0,4%, propracaină (alcaină) 0,5%, oxibuprocaină 0,4%, lidocaină 2-4%, bupivacaină 0,5%-0,75%, leocaină 0,3%, trimecaină 3-5%.

**2. Sedarea** necesită atenție maximă. Supradozarea sedării poate ușor trece pacientul în stare necontrolată cu afectarea căilor respiratorii. Sedarea nu poate fi utilizată ca alternativă anesteziei generale la bolnavul cu stomacul plin. Dacă în timpul intervenției cu anestezie regională la pacient apare durerea, el necesită analgezie, nu sedare. Chirurgul poate suplimenta blocul, utilizând anestezicul local, sau e posibilă administrarea dozelor mici de analgezice intravenos.

În caz de utilizare a sedării, sunt preferate doze mici de midazolam. Diazepamul în doze mici este de asemenea bine-venit. E posibilă administrarea dozelor mici de propofol 10 mg, îndeosebi cu scop de pregătire a blocului regional. Unii anesteziști utilizează doze mici de alfentanil și fentanil. Punctul-cheie al sedării eficiente este contactul verbal adecvat.

Este foarte importantă aranjarea cearșafurilor chirurgicale. Unii pacienți au accese de claustrofobie când sunt acoperiți pe față. Pentru îmbunătățirea aerisirii este utilizat arcul pentru cearșafuri.

**Anestezia regională.** Pentru efectuarea cu succes a blocului regional în oftalmochirurgie, este necesară cunoașterea anatomiei orbitei și a conținutului ei.

**Anatomia.** Orbita are forma piramidei cu baza pe partea frontală a craniului și apexul în direcția mediană posterioară. Apexul are un orificiu care cuprinde nervul optic și vasele adiacente. Mai sunt fisurile infra- și supraorbitală, prin care trec, de asemenea, vase și nervi.

Adâncimea orbitei, măsurată de la suprafața posterioară a globului ocular până la apex, este de aproximativ 25 mm (12-35 mm). Dimensiunea longitudinală a globului ocular este distanța de la suprafața corneei până la retină, care este frecvent măsurată până la operație. Lungimea de 26 mm și mai mult ne vorbește despre un glob alungit. În acest caz este nevoie de o atenție maximă în efectuarea blocului regional, fiindcă există riscul de perforație a globului. Unghiul dintre pereții laterali ai ambelor orbite este de aprox. 90 de grade (unghiul dintre peretele lateral și cel median este de 45 grade). Pereții mediani sunt aproape paraleli.

Orbita conține globul ocular, țesut celular adipos, mușchii oculari, nervi, vase sangvine și parțial aparatul lacrimogen. Globul ocular este situat în orbită anterior-superior lateral. Sclera este un strat fibros, ce acoperă toată suprafața globului, cu excepția corneei. Acest strat este dur, dar poate fi perforat cu ușurință de acul seringii.

Nervul optic trece prin scleră posterior și medial, cu 1-2 mm față de polul posterior. Artera centrală și vena retiniană conduc n. optic. Conusul muscular este format de mușchii recti ai globului ocular.

Țesutul celular adipos orbital este divizat în două părți - centrală (retrobulbară, intraconusală) și periferică (peribulbară, periconusală) prin intermediul mușchilor recti oculari. Partea centrală conține n. optic, n. oculomotor, n. abducent și n. nazociliar. Partea periferică conține n. trohlear, n. lacrimal, n. frontal și n. infraorbital. Toate terminațiile nervoase motorii și senzitive pot fi blocate prin injecția în țesutul selular adipos orbital.

Injecția anestezicului local în țesutul adipos lateral din acces inferotemporal blochează nervii nasociliar, lacrimal, frontal, ramurile supraorbitală și supratrohleară a n. trigemen, ramura infraorbitală a părții maxilare a n. trigemen. Injecția în corpul celular adipos medial blochează ramurile mediale n. nasociliar, nn. ciliari lungi, n. inferotrohlear și părțile mediale ale nn. supraorbital și supratrohlear.

**Vascularizarea.** Baza vascularizării arteriale a globului ocular și conținutului orbitei vine de la artera optică, ram de la artera carotidă internă, care pătrunde în orbită prin canalul optic inferior și lateral de n. optic în tunica comună. La pacienții vârstnici și hipertenzivi a. optică este fragilă și la perforare cu acul poate provoca hemoragia profuză cu hematom retrobulbar - complicație care poate amâna intervenția chirurgicală. Drenajul venos este efectuat prin vv. oftalmică superioară și inferioară.

Caracteristicile anatomice ale orbitei îi permit acului să pătrundă în spațiul orbital parabolbar și retrobulbar, evitând globul ocular, vasele mari, mușchii externi și aparatul lacrimal.

**Tipurile de anestezie regională în oftalmochirurgie sunt:**

- a) blocul peribulbar; b) blocul retrobulbar.

Actualmente cel mai popular bloc este cel peribulbar. Această metodă concurează cu blocul retrobulbar și anestezia generală în majoritatea intervențiilor oftalmochirurgicale.

**Efectuarea blocului peribulbar.** Sunt necesare două injecții transconjunctivale peribulare. Injecția inferolaterală prin 1/3 laterală pleoapei inferioare în

direcția sagitală, paralel peretelui orbital pe sub globul ocular. Când acul trece ecuatorul globului ocular, direcția lui este schimbată medial (20 grade) și cranial (10 grade), ca să fie evitat peretele orbital. Acul este înaintat la adâncimea de 2,5 cm, se efectuează proba de aspirație și se introduc 5 ml de anestezic. După 5 min. se instalează anestazia adecvată și achinezia, dar majoritatea pacienților necesită a doua injecție.

Injecția medială: acul este introdus prin conjunctiva paranasală și este direcționat paralel peretelui orbital median la un unghi cranial de 20 grade, la adâncimea de 2,5 cm. După proba de aspirație se introduc 5 ml de anestezic local. Pleoapele sunt închise și este aplicat oculopresorul „McIntire” 30 mm Hg, pentru micșorarea presiunii intraoculare. După 10 min. este apreciată calitatea blocului: ptoza palpebrală și achinezia globului ocular.

**Complicațiile posibile.** Durere acută, pierderea bruscă a percepției vizuale, hipotonie sau hemoftalm. Perforația poate fi evitată prin manipulație atentă cu acul, vârful căruia nu este schimbat până nu este trecut ecuatorul globului ocular.

Pătrunderea accidentală a anestezicului local în cavitatea craniană poate fi cauzată de introducerea directă în spațiul subdural (dura mater învește n. optic până la scleră sau retrograd transarterial). Semnele sunt diverse: obnubilare, vomă, cecitate contralaterală din cauza antrenării în anestezie a hiasmei optice, convulsii, depresia respirației, dereglări neurologice și chiar stop cardiac. Semnele acestea se dezvoltă timp de 5 min. după injecția anestezicului.

**Reflexul oculocardiac** se manifestă prin bradicardie în momentul tracției globului ocular. Blocul efectuat corect previne declanșarea reflexului oculocardiac prin întreruperea arcului reflector. Administrarea rapidă a anestezicului și tracția țesuturilor sau hemoragia parabolbară pot însă fi urmate uneori de declanșarea reflexului oculocardiac. Pentru depistarea timpurie a acestei complicații, este necesar monitoringul adecvat.

**Atrofia nervului optic.** Afectarea nervului optic și ocluzia vaselor retiniene pot fi cauzate prin traumatizarea directă a nervului optic sau a arterei centrale retiniene, injecția anestezicului în teaca n. optic sau prin hemoragia sub teaca n. optic. Aceste complicații pot cauza pierderea parțială sau totală a vederii prin atrofia n. optic în perioada postoperatorie.

În incinta catedrei de anestezilogie și reanimatologie № 2 a clinicii ATI SCR, în secția de oftalmologie, în perioada 05.2007–07.2011 au fost efectuate mai mult de 6000 de anestezii regionale prin intermediul blocului retrobulbar și sedare superficială. Blocul



retrobulbar a fost efectuat cu anestezic local lidocaină 2% 2 ml, bupivacain 0,5% 2 ml, combinația lidocaină 2% 1ml + bupivacain 0,5% 1 ml. Cantitatea aceasta de anestezic este mult prea suficientă pentru instalarea anesteziei. În schimb, toxicitatea agentului anestezic este redusă, absorbția anestezicului nu declanșează semne de intoxicație ca hipotonie, bradicardie, transpirație profuză, care apar peste 20-40 de min. de la administrarea în doze-standard (lidocaină 2% 10-20 ml) sau chiar în salon îndată după intervenție. Complicație severă, că hematomul retrobulbar, a fost înregistrată în 12 cazuri. Monitoringul pacientului este mai ușor prin monitorizarea TA, FCC și SaO<sub>2</sub>. Datorită modificării tehnologiei clasice de anestezie retrobulbară prin trecerea de la doze mari de anestezic local la doze minime (1 ml pentru globul ocular miopic), procedeul de anestezie a devenit mult mai sigur.

#### Concluzii:

1. Elecțiunea tipului de anestezie depinde de un șir de factori: tipul de intervenție, durata necesară de anestezie, statutul hemostazic, posibilitatea cooperării cu pacientul, preferințele anesteziologului și dorințele pacientului. Careva dovezi veridice în favoarea anesteziei regionale sau generale nu sunt, dar există păreri predominante privind anestezia regională ca protectoare de stresul chirurgical. Plusurile mare al anesteziei regionale este asigurarea anesteziei și achineziei, acțiunea minimă asupra tensiunii intraoculare, necesitatea instrumentarului minim, poate fi administrată în condiții de staționar de zi. Confortul pacientului este îmbunătățit prin intermediul sedării minime cu tiopental 30-50-100 mg fracționat i/v plus diazepam 2-3 mg i/v înainte de efectuarea blocului retrobulbar. Combinarea anesteziei regionale cu sedarea profundă este contraindicată, fiindcă sunt sumate riscurile ambelor metode (efectul toxic al anestezicului local și diminuarea permeabilității căilor aeriene), fapt ce poate agrava drastic starea pacientului, uneori necesitând și resuscitare. Anestezia retrobulbară nu poate fi aplicată la următorii pacienți: copiii, bolnavi cu dificultăți mentale, hipoacuzi, alolingvi.

2. Posibilele complicații în intervențiile oculare:

- stimularea reflexului oculocardiac în momentul efectuării blocului (însă profilactica reflexului oculocardiac la instalarea anesteziei),
- riscul hemoragiei retrobulbare,
- puncția globului ocular cu decolare de retină și hemoftalm,
- ocluzia arterei centrale a retinei,
- penetrarea n. optic,
- anestezia trunchiului cerebral,
- injectia intraoculară accidentală.

#### Bibliografie selectivă

1. Brady M.D., Husted R.R., Robinson R.H., Becker K.E. In: Reg. Anesth. 1994. v. 19, № 3.
2. Астахов Ю.С., Шахназарова А.А. В: РМЖ, 2004 г. № 1.
3. Бакунина Н.А., Иванов И.Л. *Рациональный метод местной анестезии в офтальмологии*. В: Всерос. научно-практ. конф. «Федоровские чтения-2009», Сб. тез., М., 2009.
4. Варвинский А., Элтрингхем Р. В: *Update in anaesthesia*. 2005 г. № 2.
5. Варвинский А., Элтрингхем Р. В: *Update in anaesthesia*. 2005 г., № 3.
6. Вильсон А., Соар Д. (Бристоль, Великобритания) В: *Update in anaesthesia*. 2004 г., № 6.
7. ДЖ. Эдвард Морган-М Л., Мэгид С. Михаил. *Клиническая анестезиология*. Книга 3, М. – 2009 г.
8. Ивашина А. И., Пивоваров Н. Н., Агафонова В. В. и др. В: *Офтальмохирургия*. 1998, № 4.
9. Пол Д. Барак, Брюс Ф. Куллен, Роберт К. Стэлтинг *Клиническая анестезия*. 2007 г.
10. Тахчиди Х. П., Сахнов С. Н., Мясникова В. В., Галенко-Ярошевский П. А. *Анестезия в офтальмологии: Руководство*. МИА, 2007 г.
11. Шелудченко В. М., Смиренная Е. В. В: *Вестн. офтальмол.* 2002, № 3.

#### Rezumat

Anestezia locoregională în chirurgia oftalmologică este un capitol aparte în marea știință anesteziologică. Tipul de anestezie și agenții anestezici sunt punctele-cheie pentru securitatea pacientului și succesul intervenției. Acest domeniu al științei anesteziologice necesită atenție deosebită din partea anesteziștilor cliniciști.

#### Summary

Locally anesthesia in ophthalmic surgery is a special chapter in great science anesthesiology. The type of anesthesia and anesthetic agents are key points for patient safety and success of intervention. This branch of science anesthesiology require special attention from clinical anesthesiologists.

#### Резюме

Локо-региональная анестезия в хирургии глаза и придатков – это особенная статья великой науки анестезиология. Выбор метода анестезии и препарата-анестетика – ключевые моменты в обеспечении безопасности пациента и успеха операции. Эта область анестезиологической науки требует особого внимания анестезиологов-практиков.

## MANAGEMENTUL ȘI MONITORINGUL ANESTEZIEI ÎN COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ

*Renata Zgârcu*, anesteziolog-reanimatolog  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Întroducere.** Sedarea și analgezia sunt elemente importante ale procedurilor endoscopice, reducând durerea, disconfortul și stresul pacienților supuși colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (ERCP), contribuind la o mai bună toleranță și confort al bolnavului. Ele reduc pericolul accidentărilor în timpul ERCP grație cooperării și facilitează lucrul endoscopistului [2].

Societatea Americană a Anesteziștilor (ASA), definește sedarea ca o depreciere progresivă a nivelului de conștiință, variind de la minimal la maximal în cazul sedării moderate, profunde și anesteziei generale, pacienții putând să traverseze continuu, ca într-un mediu fluid, nivelurile de sedare [3]. În plus, trecerea de la starea conștientă la sedare profundă depinde de doză și de răspunsul pacientului la preparat, consecința fiind uneori nerealizarea nivelului-țintă inițial propus [4-6], din cauza variabilității largi a farmacocineticii și farmacodinamicii medicamentelor sedative. Astfel, o doză-standard sedativă poate produce suprasedare la unii pacienți și o sedare insuficientă la alții.

*Sistemul de clasificare a statutului fizic (ASA, PS) (Societatea Americană a Anesteziștilor):*

1. Pacient sănătos.
2. Pacienți cu patologii sistemice medii.
3. Pacienți cu patologie sistemică severă.
4. Pacient cu patologie sistemică severă care îi periclitează viața.
5. Pacient muribund, care nu va supraviețui fără intervenție chirurgicală.
6. Pacient declarat în moarte cerebrală, care este pregătit pentru prelevare de organe.

*Sedarea minimală* (anxioliza) este o stare indusă de droguri, la care pacientul răspunde în mod normal la comenzi verbale, funcțiile cognitive și de coordonare putând fi afectate, funcțiile de ventilare și cardiovasculară nu sunt afectate.

*Sedare moderată* (sedare conștientă): pacientul este capabil să răspundă la comenzi verbale intenționate sau la stimularea tactilă, ventilația spontană este adecvată și nu sunt necesare intervenții pentru a menține permeabile căile respiratorii. Funcția cardiovasculară este, de obicei, menținută.

*Sedare profundă:* pacientul răspunde numai la

stimuli repetați sau dureroși, dar păstrează intactă respirația spontană și reflexele de protecție. Ventilația spontană poate fi inadecvată, iar pacientul poate solicita asistență pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii. Funcția cardiovasculară este, de obicei, menținută, dar poate fi compromisă. Nivelul de supraveghere a pacienților cu sedare profundă trebuie să fie același ca și în anestezia generală [3].

*Anestezia generală:* pacientul nu răspunde la stimuli dureroși și pierde reflexele de protecție ale căilor respiratorii. Funcția cardiovasculară poate fi afectată.

Primul raport al ERCP datează din anul 1968 [4], metoda evoluând până la un procedeu terapeutic de durată, cu risc de complicații, cum ar fi perforarea duodenală și pancreatică, ca urmare a cooperării insuficiente cu bolnavul. Astfel, sedarea pentru ERCP trebuie să fie inevitabilă, oportună, eficientă și sigură.

**Alegerea nivelului de sedare** depinde de criteriile ASA, PS. Cele mai multe studii sunt orientate spre sedarea moderată/sedare profundă, care au fost efectuate la 85% din ERCP și la 35% au fost observate toate nivelurile de sedare. Anestezia generală este administrată în ERCP atunci când sedarea conștientă a fost insuficientă, pacienților cu colangită primară sclerozantă, în transplantul de ficat, dilatări dureroase planificate, pacienților cu neoplasme și coledocolitiază. Rata de eșec al ERCP a fost dublă sub sedarea conștientă comparativ cu anestezia generală (14% vs 7%), fapt datorat sedării inadecvate. Sub anestezie generală rata de succes a fost de 83%. În Germania [12], dilatăriile dureroase au fost efectuate mai frecvent sub anestezie generală și, că în cazurile sedării conștiente, rata de eșec a fost dublă față de ERCP cu anestezie generală. La fel și în SUA [13], rata complicațiilor de ansamblu asociate cu ERCP a fost mult mai mică la pacienții sub anestezie generală. Succesele se datorează imobilității bolnavului și lipsei peristaltismului duodenal. Sedarea conștientă pare să fie adecvată persoanelor senile.

Un grup de specialiști din New York [16] au folosit masca laringiană (ML) în ERCP, care s-a asociat cu un timp mai scurt de extubare și fără complicații respiratorii. Însă utilizarea ML necesită mai multă atenție, deoarece aceasta poate fi îndepărtată ușor în timpul manipulărilor de către endoscopist, compromițând securitatea căilor respiratorii. Sedarea profundă constituie o alternativă a anesteziei generale, având avantajul de a păstra reflexele faringiene. Riscurile majore în sedarea profundă sunt anestezia generală neintenționată și apneea.

**Alegerea agentului sedativ.** Sedativele cele mai frecvent utilizate în ERCP sunt benzodiazepinele, opiaceele, propofolul și droperidolul [21], ca mono-

terapie sau în asociere. Ketamina a fost, de asemenea, folosită deseori pentru sedarea pacienților [22]. Midazolamul, ca agent unic sau în combinație cu un opiaceu, așa ca meperidina, este cea mai utilizată benzodiazepină, cu durată scurtă de acțiune și cu efect de amnezie mai bun, comparativ cu diazepamul. Sedarea cu benzodiazepine este indicată pacienților alcoolici și celor care utilizează cronic benzodiazepine, însă cu o rată de eșec de 30% din cazuri [13].

Propofolul necesită o monitorizare atentă și exigentă, în scopul diferențierii sedării moderate, profunde și a anesteziei generale. Calitatea sedării oferite de propofol este mai mare în combinație cu midazolamul, care însă prelungeste timpul de recuperare a pacientului. Complicațiile acestei combinații sunt hipoxia și hipotensiunea arterială, deși nu au fost semnificative statistic. Muller și colab. [12] au comparat dexmetomidina în raport cu propofolul și fentanilul pentru sedare conștientă și au constatat că dexmetomidina nu a fost la fel de eficace ca propofolul în combinație cu fentanilul; în plus, dexmetomidina a fost asociată cu o instabilitate hemodinamică mai mare și cu o recuperare prelungită. Wehrmann și colab. [33] sugerează o combinație de ketamină și propofol, în scopul de a reduce doza totală de propofol, deoarece ketamina deține proprietăți analgezice și nu adaugă efecte deprimante suplimentare cardiorespiratorii.

**Evaluarea complicațiilor legate de sedare.** Studiile din SUA [14] au demonstrat că principala cauză de deces în timpul ERCP au fost complicațiile cardiopulmonare, cu o mortalitate de 1:2000 de cazuri. Complicațiile au fost atribuite dozelor mari de sedative și lipsei monitorizării adecvate. Sharma și colab. [36] au arătat că incidența complicațiilor cardiopulmonare în ERCP a fost dublă în raport cu colonoscopia (2,1% vs 1,1%) și triplă față de FGDS (2,1% vs 0,6%).

Analizând factorii de risc, Wehrmann și colab. [33] au identificat ca factori de risc independenți: sedarea cu efecte secundare, examenul endoscopic efectuat în mod urgent și doza propofolului  $\geq 100$  mg. Într-un studiu cu 41 de pacienți supuși ERCP cu sedare conștientă, Johnston și colab. [37] au arătat că un sfert din pacienți au avut ischemie miocardică în cazul în care mai mult de jumătate din ei nu au avut antecedente cardiace, și rezultate electrocardiografice inițiale normale.

**Evitarea complicațiilor.** Ghidurile ASA recomandă următoarele măsuri: definirea nivelurilor de sedare, evaluarea stării generale a pacientului înainte de ERCP, procedeu de consimțământ informat, utilizarea monitorizării specifice a pacientului, evaluarea clinică a profunzimii de sedare și prezența unui spe-

cialist cu abilități avansate de monitorizare și instruire în susținerea vieții pacientului.

**Examenul pacientului pre-ERCP.** Toți pacienții supuși ERCP trebuie să fie examinați de către un anestezișt, în special pacienții ASA III-IV, cei cu dificultăți probabile de ventilare sau intubare, cu risc sporit de aspirație, cum ar fi femeile gravide sau pacienții cu ascită, anestezia generală ar trebui să fie planificată. ERCP efectuate în mod urgent trebuie considerate cu risc crescut de complicații. Anestezia generală trebuie să fie indicată în procedurile de lungă durată, pacienților cu colangită primară sclerozantă, cu transplanturi de ficat și atunci când sunt planificate dilatări dureroase [12, 13].

**Dotarea cu echipamente specializate și personal calificat.** Sedarea profundă cu folosirea propofolului necesită prezența unor echipamente speciale în sala de endoscopie: echipamente pentru respirație, mască și laringoscop pentru intubatia endotraheală, medicație pentru resuscitare cardiovasculară, oxigen și conexiuni de vid. De asemenea, în imediata disponibilitate ar trebui să fie un defibrilator, precum și dispozitive speciale de monitorizare.

În ceea ce privește personalul, persoana cu responsabilități de securitate a pacientului (efectuarea anesteziei și monitorizarea) este medicul-anesteziolog. Sedarea pacienților de nonanesteziști nu poate fi justificată, în plus, toate studiile cu sedare profundă pentru ERCP au fost efectuate în prezența unui anestezișt (Lichtenstein și colab.) [38].

**Condițiile monitorizării.** În cazul ERCP cu sedare profundă și utilizarea propofolului ca sedativ, se cere o monitorizare mai complexă. Literatura privind anestezia face concluzia că principalele cauze de morbiditate în timpul sedării sunt deprimarea respiratorie și obstrucția căilor de aerare. Prin urmare, monitorizarea respirației, ritmului cardiac și a tensiunii arteriale noninvazive este obligatorie. Metode de monitorizare a respirației sunt observarea directă a mișcării peretelui toracic, capnografia, analiza ECG și a ritmului respirator prin intermediul pneumografiei de impedanță. Capnografia pare a fi o măsură mai precisă de monitorizare a ventilației [41]. Profunzimea sedării ar putea fi monitorizată prin intermediul unui electroencefalograf (EEG), după frecvența spectrală, prin indicele bispectral și utilizarea dispozitivului „Narcotrend”. Nivelului profund de sedare îi corespund 50-60 BIS.

**Concluzii.** Spre deosebire de endoscopia gastro-intestinală superioară, ERCP este o procedură complexă de diagnosticare și tratament endoscopic, care necesită un grad înalt de cooperare a pacientului. Orice mișcare a sa ar putea afecta în mod considerabil succesul procedurii. Prin urmare, sedarea profundă



este preferată în cazul ERCP. Anestezia generală este indicată pacienţilor dificil de sedat, cu dificultăţi de ventilaţie şi intubare, cu risc sporit de aspiraţie, sau în cazul procedurilor de lungă durată. Sedarea conştientă pare a fi suficientă pentru bolnavii senili.

Agentul sedativ de elecţie este propofolul, care oferă aceeaşi calitate de sedare, cu avantajul timpului mai scurt de recuperare şi toleranţă mai bună a pacienţilor în timpul ERCP. Ketamina ar putea fi, de asemenea, utilizată la bolnavii dificil de sedat, pentru a evita anestezia generală. Dereglările cardiorespiratorii sunt considerate complicaţii majore ale sedării în ERCP. Prin urmare, monitorizarea trebuie să fie mult mai exigentă şi mai complexă în cazul acestor proceduri endoscopice, iar prezenţa anesteziştilor calificaţi ar putea contribui la reducerea complicaţiilor cardiorespiratorii.

#### Bibliografie selectivă

1. Froehlich F., Fried M. *Conscious sedation for gastroscopy: patient tolerance and cardiorespiratory parameters*. In: *Gastroenterology*, 1995, 108, p. 697–704.
2. Freeman M.L. *Adverse outcomes of ERCP*. In: *Gastrointest. Endosc.*, 2002, 56, p. S273–S282.
3. *Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists*. *Anesthesiology*, 2002, 96, p. 1004–1017.
4. Paspatis G.A. *Efficacy of bispectral index monitoring as an adjunct to propofol deep sedation for ERCP: a randomized controlled trial*. In: *Endoscopy*, 2009, 41, p. 1046–1051.
5. King K.P. *Where is the line between deep sedation and general anesthesia*. In: *J. Gastroenterol.*, 2002, 97, p. 2485–2486.
6. Patel S. G. *Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100, p. 2689–2695.
7. Martindale S.J. *Anaesthetic considerations during endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. In: *Anaesth. Intensive Care*, 2006, 34, 475–480.
8. Paspatis K. *Level of intended sedation*. In: *Digestion*, 2010, 82, p. 84–86.
9. Riphaus A., Wehrmann T. *Gastroenterol.*, 2008, 46, p. 1298–1330.
10. Mutignani M. *Therapeutic biliary endoscopy*. In: *Endoscopy*, 2004, 36, p. 147–159.
11. Raymondos K. *Evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography under conscious sedation and general anesthesia*. In: *Endoscopy*, 2002, 34, p. 721–726.
12. Cariani G., Di Marco M., Roda E., Solmi L. *Efficacy and safety of ERCP in patients 90 years of age and older*. In: *Gastrointest. Endosc.*, 2006, 64, p. 471–472.
13. Paspatis G.A., Manolaraki M.M., Vardas E., Theodoropoulou A., Chlouverakis G. *Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication*. In: *Endoscopy*, 2008, 40, p. 308.

#### Rezumat

Sedoanalgezia este un element important în colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP), care este o procedură neplăcută şi de lungă durată, contribuind la o toleranţă şi o relaxare bună a pacientului, reducând leziunea în timpul procedurii. În literatura de specialitate este relevată superioritatea sedării profunde şi a anesteziei generale în ERCP. Prezenţa medicului-anesteziştilor este obligatorie. Un nivel sedativ moderat pentru ERCP pare să fie suficient în cazul persoanelor senile. Preparatul preferabil pentru sedare este propofolul, datorită distribuţiei şi eliminării rapide, fără efecte cumulative după infuzie, şi un timp scurt de recuperare, necesitând monitorizarea cu ţel de a diferenţia sedarea uşoară, cea adâncă şi anestezia generală, a aprecia capnografia şi indicele bispectral, care apreciază profunzimea sedatei.

#### Summary

Sedation and analgesia comprise an important element of unpleasant and often prolonged endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), contributing, however, to better patient tolerance and compliance and to the reduction of injuries during the procedure due to inappropriate co-operation. Although most of the studies used a moderate level of sedation, the literature has revealed the superiority of deep sedation and general anesthesia in performing ERCP. The anesthesiologist's presence is mandatory. A moderate sedation level for ERCP seems to be adequate for octogenarians. The sedative agent of choice for sedation in ERCP seems to be propofol due to its fast distribution and fast elimination time without a cumulative effect after infusion, resulting in shorter recovery time. Its therapeutic spectrum, however, is much narrower and therefore careful monitoring is much more demanding in order to differentiate between moderate, deep sedation and general anesthesia, and capnography and Bispectral index or Narcotrend monitoring of the level of sedation in ERCP.

#### Резюме

Седация и анальгезия составляют важный элемент неприятных и часто длительных ЭРХПГ, способствуя улучшению терпимости пациента и снижению травм во время процедуры. Хотя в большинстве исследований используют умеренный уровень седации, литература выявила превосходство глубокой седации и общей анестезии при выполнении ЭРХПГ. Присутствие анестезиолога является обязательным. Выборным седативным препаратом в ЭРХПГ является пропофол, из-за его быстрого распространения, а также быстрой ликвидации, без кумулятивного эффекта после инфузии, что сокращает время восстановления. Требуется тщательный мониторинг, чтобы различить умеренную, глубокую седацию и общую анестезию.



## SEDAREA MONITORIZATĂ ÎN OPERAȚIILE ORL. ACTUALITĂȚI (REVISTA LITERATURII)

*Virgil Guțan*, dr. în med., conf. univ.,  
*Victor Cojocaru*, dr. hab. med., prof. univ.,  
șef catedră,

*Mihail Borș*, dr. în med., conf. univ.,  
Catedra de Anesteziologie și Reanimatologie  
nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

Suprimarea durerii și tratarea afecțiunilor dureroase, efectuarea unor intervenții chirurgicale în deplină liniște pentru bolnav și medic au reprezentat din cele mai vechi timpuri deziderate majore ale practicii medicale, în care se include și ORL. Diapazonul intervențiilor chirurgicale în ORL este destul de larg – de la microoperații cu folosirea microscopului chirurgical (intervenții la urechea medie și cea internă, în laringe, în cavitatea nazală) până la intervenții chirurgicale de volum, efectuate în chirurgia oncologică ORL. Totodată, luând în considerație inervația și vascularizarea bogată a organelor ORL, efectuarea intervențiilor chirurgicale în disciplina dată este urmată de traumatism înalt, intensitate și iradiere largă nociceptivă [12, 20, 24, 25, 27].

Chirurgia ORL conține multe nuanțe în aspect anesteziologic și, contrar ideii despre simplitatea efectuării anesteziei, pe parcursul intervențiilor otorinolaringologice medicul-anestezist are de rezolvat un șir de sarcini și probleme dificile [29]. La momentul actual, tipurile de anestezie sunt următoarele: anestezia locală (topică, infiltrativă); anestezia regională; anestezia totală; supravegherea anestezică monitorizată sau sedoanalgezia (monitored anesthesia care) [1, 13, 22]. În chirurgia ORL se folosesc toate tipurile de anestezie.

După gradul de dificultate, intervențiile chirurgicale ORL, în funcție de timpul necesar pentru efectuarea lor și volumul de traumatizare a țesuturilor, convențional pot fi clasificate în intervenții cu gradul de dificultate mic, mediu sau mare. În cele cu grad mic de dificultate se includ intervențiile cu traumatism minimal și care nu necesită timp mai mult de 45 de minute: amigdalectomii, adenotomii, microhigromotomii, infundibulotomii, polipotomii, trepanopuncții ale sinusului frontal, dezintegrarea ultrasonografică a cornetelor nazale inferioare, galvanocauterizarea cornetelor nazale inferioare etc. Cele cu grad mediu de dificultate și durată de 45 min. – 1,5 ore: etmoidectomii parțiale și totale, rezecții subpericondromucoase ale septului nazal sau septoplastii, antrotomii, evideră petromastoidiană parțială sau totală, miringoplastii

etc. Intervențiile cu grad de dificultate mare, ce necesită un timp de efectuare peste 1,5 ore sunt următoarele: polisinusotomii, cu includerea sfeno- și frontotomiei, rinoplastii, angiofibrome juvenile etc. [26].

Studiind literatura referitoare la asistența anesteziologică în clinicile otorinolaringologice din alte țări, în care majoritatea intervențiilor chirurgicale asupra organelor ORL se efectuează în condițiile anesteziei generale, am observat ca, totuși, un procentaj destul de mare al operațiilor sunt efectuate sub protecția anesteziei local-infiltrative, un rol deosebit de important, pe lângă protecția anestezică și menținerea homeostaziei perioperatorii, având și sinecostul anesteziei [5, 15, 21].

Agenții anestezici locali sunt capabili să blocheze conductibilitatea nervoasă de impulsării nociceptive din sectorul intervenției chirurgicale. Acest efect este reversibil și are loc o restabilire completă a funcțiilor fiziologice. Arealul anesteziat depinde de suprafața de aplicare a soluției anestezice, de volumul total și de concentrația anestezicului [2].

Anestezia locală are indicații care acoperă un număr mare de intervenții în chirurgia ORL, având următoarele avantaje: prezintă o tehnică comparativ simplă și necesită echipament minimal; nu are proprietăți inflamabile, provoacă minimal grețuri și vome, sângerare minimală; acționează minimal asupra funcțiilor vitale; se pot utiliza în cazul riscului mărit anestezic; necesită supraveghere postoperatorie minimală; nu este costisitoare. Anestezia locală este însă însoțită și de dezavantaje, ca reacțiile locale și sistemice: locale – posibilitatea de apariție a edemației, abcedare, ulceratii; sistemice – reacții toxice în urma hiperdozării sau absorbției mărite și rapide a anestezicului în sânge. Reacțiile toxice afectează cordul și circulația, cu apariția depresiei miocardului și efect vasodilatator cu bradicardie, hipotensiune arterială până la colaps, respirația cu dezvoltarea depresiei ventilatorii până la apnee, sistemul nervos central: comportament și vorbire incoerentă, alterarea conștiinței, convulsii tonico-clonice generalizate [9, 17]. În afară de aceasta, tehnicile de anestezie locală nu sunt eficiente în toate cazurile, bolnavul prezintă senzație de disconfort pe toată durata intervenției, ea nu oferă suficiente posibilități de supraveghere a bolnavului [6].

Alegerea tipului de anestezie, inclusiv în ORL, depinde de mai mulți factori: vârsta pacientului, starea sa generală, caracterul și dificultatea operației, nivelul de experiență a anestezistului, doleanțele pacientului [23].

Determinarea metodicii ideale de anestezie în orice compartiment al practicii chirurgicale se bazează pe două direcții principale: 1) un bloc nociceptiv

puternic și 2) un somn medicamentos pe masa de operație (variante de deconectare a conștienței pacientului sub formă de sedare adecvată); în plus, din punctul de vedere al anesteziștilor, suplimentar se cere o simplă a metodicii anesteziei efectuate.

Conform clasificării contemporane a tipurilor de anestezie, o variantă este supravegherea anestezică monitorizată (SAM) sau monitorul anestesiei care (MAC). La apariție a contribuit, pe de o parte, mărirea numărului de intervenții chirurgicale miniinvasive, pe de altă parte – cerințele crescute față de conduita anestezicologică: lipsa durerii și disconfortului în timpul efectuării intervențiilor chirurgicale și a diferitelor manipulații.

Termenul de *sedare* se aplică, de obicei, la utilizarea agenților intravenoși. Administrarea agenților inhalatori este considerată ca parte a anesteziei generale. Frontiera dintre sedare și anestezia generală nu este bine delimitată, ci este progresivă. Clasificarea gradelor de profunzime a sedării este esențială pentru a oferi o sedare sigură și eficientă plus analgezie. Conform ghidului ASA de apreciere a gradelor de sedare (aprobat în octombrie 2004, modificat în 2009), s-au definit următoarele grade de profunzime a sedării [8]:

- *Sedarea minimă* (anxiolysis) – este o stare indusă farmacologic, în care pacienții răspund în mod normal la comenzi verbale. Deși funcția cognitivă și coordonarea motorie pot fi afectate, reflexele căilor respiratorii, precum și funcțiile ventilatorii și cardiovasculare nu sunt afectate.

- *Sedarea moderată / analgezia* (“sedare conștientă”) – o depresie de conștiență, indusă farmacologic, în care pacienții pot să răspundă la comenzi verbale, fie spontan, fie la comandă. Nu necesită menținerea funcțiilor căilor respiratorii, respirația spontană este adecvată. Funcția cardiovasculară este păstrată.

- *Sedarea profundă / analgezia* – o depresie de conștiență, indusă farmacologic, în care pacienții reacționează cu greu la stimularea verbală și reacționează la stimularea doloară. Capacitatea de a menține independent funcția ventilatorie poate fi afectată. Bolnavii pot necesita asistență în menținerea permeabilității căilor respiratorii, ventilația și respirația spontană pot fi neadecvate. Funcția cardiovasculară este, de obicei, menținută.

- *Anestezia generală* – pierderea de conștiență, indusă farmacologic, în care pacienții sunt areactivi chiar, și la stimularea doloară. Capacitatea de menținere a funcției ventilatorii este adesea afectată. Pacienții deseori necesită asistență în menținerea permeabilității căilor respiratorii, ventilația și presiunea pozitivă ar putea fi necesare din cauza ventilației spontane deprimată sau a depresiei funcției neuromusculare. Funcția cardiovasculară poate fi afectată.

Obiectivul primar al SAM în ORL este de a asigura bolnavului confort și siguranță în timpul operației sub anestezie locală. Aceasta se realizează prin monitorizarea atentă a semnelor vitale și prin inducerea analgeziei, amneziei, anxiozei și sedării, fără alterarea funcției cardiorespiratorii sau întârzierea trezirii. Medicamentele folosite includ benzodiazepine, opioide și analgezice neopioide, doze scăzute (subanestezice) de barbiturice și propofol, ketamină. Medicamentele se pot administra asociate, din două sau mai multe grupuri; aceasta însă creează riscul de interacțiune sinergică, cu depresie respiratorie și cardiovasculară, posibile mai ales atunci când se administrează doze unice pe cale intravenoasă. Deci, SAM pe fundalul anesteziei locale cuprinde majoritatea intervențiilor chirurgicale cu grad mic și mediu de dificultate.

De menționat că anestezicele generale nu inhibă răspunsul hormonal (apariția reacțiilor de răspuns în urma impulsurilor de la sediul intervenției, sau cele corticale – psihogene, care duc în ultimă instanță la creșterea de cortizol, glucagon și supresia secreției de insulină), deoarece ele suprimă numai percepția corticală a durerii, în timp ce modificările neurovegetative declanșate de intervenția chirurgicală se desfășoară la nivel subcortical. Doar folosirea anestezicelor generale în combinație cu anestezia locoregională poate preveni aceste modificări prin suprimarea atât a transmiterii nervoase periferice, cât și a percepției corticale [4].

Agentul sedativ ideal trebuie „să furnizeze o sedare sigură, cu menținerea căilor aeriene și efect minim asupra respirației și circulației, cu recuperarea rapidă fără somnolență reziduală”. De asemenea, trebuie să fie compatibil cu alte anestezice, să nu fie toxic, să nu creeze probleme de hipersensibilitate și, preferabil, să fie hidrosolubil și stabil sub formă de soluție. Cu scop sedativ, hipnotic, tranchilizant în SAM se folosesc de rutină benzodiazepinele. Cel mai pe larg utilizat medicament din această grupă este diazepamul. Însă calitățile pozitive ale acestui preparat corelează cu o manevră joasă, deoarece durata lui de acțiune constituie 24-48 de ore, metaboliții lui circulă în sânge până la 72 de ore, nu are formă hidrosolubilă de administrare [16].

Benzodiazepina parenterală hidrosolubilă cu efect ultracurt, mult mai populară, este midazolamul. Acest preparat poate fi considerat aproape ideal pentru utilizare în cazul anesteziei de scurtă durată, de ambulatoriu [19]. O calitate importantă a midazolamului este capacitatea de a provoca o amnezie anterogradă exprimată, ceea ce permite utilizarea lui cu scopul sedării în intervențiile chirurgicale efectuate pe fondul anesteziei locale și, ce este foarte important în chirurgia ORL, păstrarea contactului cu pacientul,

fără a ne teme de reacții emoționale și amintiri neplăcute [28]. Administrarea se efectuează în doze strict individualizate la fiecare pacient și titrate cu o viteză de administrare lentă, cu un ritm de aproximativ 1 mg în 30 de secunde. Doza totală recomandabilă este de 0,085 mg/kg [10].

Propofolul (diprivanul) este un agent cu acțiune rapidă și sedativ-hipnotică. Propofolul are efecte excelente, cu o recuperare rapidă. Dozajul de 0,5-1 mg/kg de propofol injectat lent înainte de injectare de anestezie locală asigură menținerea debitului respirator și permite pacientului de a tolera preparate anestezice injectabile locale. O perfuzie cu propofol, cu o doză inițială de nivel cât mai scăzut (25 mcg/kg/min.) pe parcursul întregii intervenții, poate oferi anestezie bună și constantă, cu opțiunea de "adâncire" a profunzimii sedării la momente mai traumatice prin administrarea de bolusuri de 50 mcg de fentanil, 10 mg de ketamină [18].

Conform datelor literaturii, cu o experiență deja de mai mulți ani, în cadrul supravegherii anestezice monitorizate se utilizează dexmedetomidina – agonist alfa2-adrenergic, ce are proprietăți de anxioliză, amnezie, sedare, efecte analgezice și de simpatoliză. Este permis în utilizare de Departamentul SUA Food & Drug pentru sedarea adulților în unitățile de îngrijire intensivă timp de până la 24 de ore în timpul ventilației mecanice. Busick T., Kussman M. 2008 [3] l-au utilizat cu succes în procesul supravegherii anestezice monitorizate la intervențiile de tiroplastie, unde verbalizarea în timpul intervenției chirurgicale este obligatorie.

În SAM în chirurgia ORL, cu scop de potențare a analgeziei locale, de rutină sunt folosiți analgezicele opioide. Conform studiilor proprii, utilizarea fentanilului 1,85 mcg/kg pe fundalul anesteziei locale infiltrative a permis menținerea permeabilității căilor respiratorii și nu a dus la depresie respiratorie și cardiovasculară. Însă analgezicii opioizi măresc riscul de apariție a depresiei respiratorii, facilitează deprimarea stării de conștiență pe fondul administrării concomitente a benzodiazepinelor și, ca urmare, imposibilitatea păstrării reflexelor protectoare, inclusiv capacitatea de menținere a libertății căilor respiratorii, cu mărirea riscului de aspirație a secrețiilor ce apar în timpul operației. În acest context, este rezonabilă utilizarea analgezicului neopioid din clasa AINS ketanov (ketorolac trometamin) 0,5 mg/kg, care permite reducerea necesității în analgezici opioizi [11].

**Concluzie.** Diversitatea agenților farmacologici și riscurile utilizării lor, cerințele față de protecția anestezicologică în intervențiile ORL presupun elaborarea unei conduite bine determinate pentru menținerea gradului necesar de sedare și analgezie, precum și a stării adecvate a pacientului.

### Bibliografie selectivă

1. Bayman E.O., Dexter F., Laur J.J., Wachtel R.E. *National incidence of use of monitored anesthesia care*. In: *Anesth. Analg.*, 2011, 113(1), p. 165-169.
2. Binshtok A.M. *Mechanisms of nociceptive transduction and transmission: a machinery for pain sensation and tools for selective analgesia*. In: *Int. Rev. Neurobiol.*, 2011, 97, p. 143-177.
3. Busick T., Kussman M., Scheidt T., Tobias J.D. *Preliminary experience with dexmedetomidine for monitored anesthesia care during ENT surgical procedures*. In: *Am. J. Ther.*, 2008, 15(6), p. 520-527.
4. Cristea I., Ciobanu M. *Noul ghid de anestezie terapie intensivă*. Editura Medicală, București, 1992, 896 p.
5. Chadha N.K., Repanos C., Carswell A.J. *Local anaesthesia for manipulation of nasal fractures: systematic review*. In: *J. Laryngol. Otol.*, 2009, 123(8), p. 830-836.
6. Chiușu L. *Evaluarea critică a tehnicilor anestezice folosite în chirurgia polului anterior al globului ocular*. Teza de doctor în medicină, 2002.
7. *Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia*. <https://www.asahq.org/>
8. Cummings D.R., Yamashita D.D., McAndrews J.P. *Complications of local anesthesia used in oral and maxillofacial surgery*. In: *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.*, 2011, 23(3), p. 369-377.
9. Guțan V. *Utilizarea analgezicelor neopioide în supravegherea anestezică monitorizată în chirurgia ORL*. Teza de doctor în medicină, 2004.
10. Guțan V. *Evaluarea comparativă a indicilor hemodinamici și respiratorii în cadrul utilizării ketanovului și fentanilului în supravegherea anestezică monitorizată în chirurgia ORL*. În: Simpozionul Societății de Anestezio-logie-Reanimatologie din Republica Moldova. Chișinău, 2003, p. 45-46.
11. Günaydın R.O., Aygenc E., Karakullukcu S., Fidan F., Celikkanat S. *Nasal packing and transseptal suturing techniques: surgical and anaesthetic perspectives*. In: *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2011, 268(8), p. 1151-1156.
12. Loop T. *Monitored anesthesia care and ophthalmic surgery Challenge or "easy-going"?* In: *Minerva Anesthesiol.*, 2011, May 20.
13. Mandel J.E. *Laryngeal mask airways in ear, nose, and throat procedures*. In: *Anesthesiol Clin.*, 2010, 28(3), p. 469-483.
14. Majstorović B.M., Simić S., Milaković B.D., Vucović D.S., Aleksić V.V. *[Descriptive analysis of work and trends in anaesthesiology from 2005 to 2006: quantitative and qualitative aspects of effects and evaluation of anaesthesia]*. In: *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2010, 138(9-10), p. 624-631.
15. McClure J.H., Brown D.T., Wildsmith JAW. *Comparison of the iv administration of midazolam and diazepam as sedation during spinal anesthesia*. In: *BR. J. Anaesth.*, 1983, 55, p. 1089-1093.
16. Mercado P., Weinberg G.L. *Local anesthetic systemic toxicity: prevention and treatment*. In: *Anesthesiol. Clin.* 2011, 29(2), p. 233-242.

17. Mercandetti M., Jorge I de la Torre, *Local Anesthesia With Sedation* <http://emedicine.medscape.com/article/1817607-overview#a15>).
18. Olkkola K.T., Ahonen J. *Midazolam and other benzodiazepines*. In: *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008, (182), p. 335-360. Review.
19. Paloheimo M.P., Sahanne S., Uutela K.H. *Autonomic nervous system state: the effect of general anaesthesia and bilateral tonsillectomy after unilateral infiltration of lidocaine*. In: *Br J. Anaesth.* 2010, 104(5), p. 587-595.
20. Repanos C., Carswell A.J., Chadha N.K. *Manipulation of nasal fractures under local anaesthetic: a convenient method for the Emergency Department and ENT clinic*. *Emerg. Med. J.* 2010, 27(6), p. 473-474.
21. Roelofse James, Jean du Plessis. *Conscious sedation versus monitored anaesthesia care*. In: *South African Medical Journal*, April, 2007.
22. Арефьева Н.А. *Обезболивание при оториноларингологических операциях*. Уфа, Изд-во Башкирского гос. мед. ун-та, 2002, 365 с.
23. Архипова Ю.В. *Профузные носовые кровотечения*. Автореф. дис. канд. мед. наук / Ю.В.Архипова // М., 2000. - 178 с.
24. Бараш П.Д., Куллен Б.Ф., Стэлтинг Р.К. *Клиническая анестезиология*. Москва, Мед. лит., 2004, 592 с.
25. Захарова Г. П., Юрченко Л. В. *Применение управляемой гипотонии при эндоназальных микрохирургических вмешательствах на околоносовых пазухах у больных хроническим риносинуситом*. В: *Вестник оториноларингологии*, 2000, № 4, с. 58-59.
26. Куйян С.М., Погосов В.С., Рязанов В.Б. и др. *Применение неопиатных средств для анестезии у ЛОР-больных высокого операционно-анестезиологического риска*. Вестник оториноларингологии, 1998, № 6, с. 15-20.
27. Острейков И.Ф., Васильев Я.И., Миленин В.В. *Клиническая картина периода пробуждения после общей анестезии с использованием мидазолама, пропофола, кетамина и фторотана у детей в стационаре одного дня*. В: *анестезиология и реаниматология*. 2001, п 1, с. 36-38
28. Чистяков Н.В., Тимофеев А.И. *Особенности анестезиологического обеспечения оториноларингологических операций*. В: *Российская ринология*, 2008, № 4, с. 21-23.

### Rezumat

În acest articol se face o referință la ultimele publicații din domeniul sedării monitorizate în ORL. Sunt date recomandări de utilizare a anestezicelor intravenoase pentru menținerea gradului necesar de sedare intraoperatorie.

### Summary

This article makes reference to recent publications in the field of ENT monitored sedation. Are given the recommendation of the use of intravenous anesthetics in order to maintain the necessary degree of intraoperative sedation.

### Резюме

Данная работа посвящена изучению последних публикаций по анестезиологическому мониторингу в ЛОР-хирургии. Даны рекомендации по использованию необходимых анестезиологических препаратов для седации.



## TERAPIE. STUDII ȘI SINTEZĂ REUMATOLOGIE

### OSTEOPOROZA SECUNDARĂ: VIZIUNI CONTEMPORANE ASUPRA BOLII

*Nadejda Ganea, Liliana Groppa,  
Constantin Babiuc, Sergiu Popa,  
Ala Pascari-Negrescu, Inga Bodrug,  
Lia Chișlari, Oxana Bujor*

**Introducere.** O problemă de amploare a medicinei contemporane este osteoporoza secundară, care reprezintă un component al altor boli sau o complicație a tratamentului medicamentos. În literatura de specialitate, actualmente sunt descrise o multitudine de factori de risc cu pondere etiologică semnificativă pentru apariția și evoluția osteoporozei secundare. Pozițiile de frunte printre ele le ocupă tratamentul medicamentos, în special cu glucocorticosteroizi și citostatice (preponderent metotrexat). Rămâne totuși important rolul nemijlocit al maladiilor țesutului conjunctiv care, pe de o parte, conduce de sine stătător la osteoporoza secundară prin mecanismele patogenetice complexe ale bolii, iar pe de altă parte, tratamentul utilizat în aceste maladii induce amplificarea pierderii masei minerale osoase.

Studierea manifestărilor exprimate din țesutul osos în maladiile autoimune cu afectare multisistemică, de etiologie necunoscută, cu manifestări clinice și paraclinice variate, asociate cu producere de autoanticorpi și cu un potențial fatal major, reprezintă un domeniu de interes științific susținut printr-o problemă cu importante valențe medico-sociale. Majoritatea pacienților cu această maladie severă prezintă o evoluție cronică fluctuantă a bolii, care dacă nu este netratată, conduce la destrucție osteoarticulară progresivă, deformări articulare și osoase permanente, fracturi patologice la nivelul scheletului axial și celui periferic, însoțite de deficite motorii și reducerea speranței de viață.

**Scopul studiului** a constat în studierea particularităților clinico-evolutive ale afectării țesutului osos, a markerilor biochimici ai resorbției osoase, scorurilor densității minerale osoase și aprecierea indicilor timpurii de dezvoltare a osteoporozei secundare prin prisma viziunilor contemporane.

**Rezultate și discuții.** Osteoporoza este o afecțiune ce face parte din categoria bolilor „ucigașe silen-

țioase” și care constă în alterarea cantității (scăderea densității minerale osoase – DMO) și calității osului (modificarea microarhitecturii oaselor și a matricei proteice noncolagene din componența lor), care determină fragilitate osoasă și risc crescut de fracturi. OMS definește osteoporoza în condițiile unei DMO sub -2,5 deviații-standard, raportat la media persoanelor sănătoase de 25 de ani (când capitalul osos este maxim) [1, 9]. Osteoporoza este frecventă la femeile în postmenopauză, dar poate apărea la orice persoană (inclusiv bărbați) cu dezechilibre hormonale, boli cronice sau tratamente osteopenizante. Această boală alterează semnificativ calitatea vieții pacienților afectați, din cauza durerilor cronice și a riscului de fracturi. Cauza osteoporozei o constituie dezechilibrul dintre resorbția și mineralizarea osoasă, care se accentuează pe măsură ce înaintăm în vârstă. Astfel, capitalul osos al unui individ crește accelerat până la vârsta de 25-30 de ani (când este maxim), apoi parcurge un platou până la 45-50 ani, după care începe să scadă cu 0,5-1% anual (pierdere legată de vârstă); declinul densității minerale osoase este și mai mare la femeile în postmenopauză (1-2 %/an), datorită pierderii efectului anabolizant osos al hormonilor estrogeni [2, 6, 7].

Factorii de risc de apariție a osteoporozei la momentul actual sunt considerați: DMO scăzută; vârstă avansată; sexul feminin; etnia (rasa albă, caucazieni); istoric familial de osteoporoză; istoric personal sau familial de boală metabolică osoasă; istoric de fractură la traumatisme mici; expunere redusă la soare (principala sursă de vitamină D fiind sinteza endogenă, care începe în piele); hipogonadism: la femei – ovariectomie bilaterală, chimioterapie, tratament cu inhibitori de aromatază, anorexia nervoasă, amenoree indusă de efort; la bărbați – sindromul Klinefelter, orhidectomie, sindromul Kallman; la ambele sexe – hemocromatoza, disgenezie gonadală, afecțiuni hipofizare, aport scăzut de calciu (<400 mg/zi) și vitamina D; indice de masă corporală (IMC) scăzut; fumatul; malnutriția; sedentarismul sau excesul de activitate fizică; sarcina; diabetul zaharat tip 1; consum de alcool; boala celiacă; gastrectomia; pierdere osoasă posttransplant; mastocitoză; insuficiență renală; boli care limitează activitatea fizică (artrita reumatoidă, imobilizare, BPOC, AVC, spondilita anchilozantă); afecțiuni cu risc de cădere (instabilitate în cadrul bolilor neuromusculare, ale analizorului vestibular); boli

genetice (sindromul Menkes, sindromul Ehler-Danlos, osteogenesis imperfecta, homocistinuria, sindromul Marfan) etc. [1, 3, 4, 9].

Osteoporoza este, de asemenea, frecventă la pacienții imobilizați cronic, la cei cu un status hipogonadal (sindrom Turner, sindrom Klinefelter, anorexia nervoasă, andropauză – îndepărtare chirurgicală a testiculelor; amenoree hipotalamică, hiperprolactinemie, menopauză timpurie), tulburări endocrine (sindrom Cushing, hiperparatiroidism; hipertiroidism; sau terapie de substituție cu hormoni tiroidieni, care cresc turnoverul osos; diabet zaharat, acromegalie, insuficiență suprarenaliană); hipercorticism endogen sau iatrogen; sarcină, malnutriție și malabsorbție, tulburări gastrointestinale (boala celiacă, boala Crohn, intoleranța la lactoză, gastrectomie, rezeție intestinală, ciroză biliară primară sau boli hepatice severe), bulimie, artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă juvenilă, amiloidoză, sarcoidoză; insuficiența renală, care duce la osteodistrofie renală; boli hematologice (mielom multiplu și alte gamopatii monoclonale, limfoame, leucemie, mastocitoză, hemofilie, siclemie, talasemie). Anumite studii au relevat o incidență crescută a osteoporozei la pacienții cu BPOC sau boală Parkinson.

Osteoporoza a fost asociată și cu o serie de afecțiuni genetice precum: osteogenesis imperfecta, sindromul Marfan, hemocromatoză, boli de stocaj al glicogenului, homocistinurie, sindromul Ehler-Danlos, porfirie, sindromul Menkes, epidermoliză buloasă, boala Gaucher. Medicamentele care pot induce apariția osteoporozei sunt: steroizii (glucocorticoizii), anticonvulsivantele (barbiturice, fenitoină – datorită accelerării metabolismului vitaminei D), levotiroxină, inhibitorii de aromatază utilizați în terapia cancerului de sân, metotrexat și alți agenți antimetaboliți, progesteron – forme de depozit, agonștii de GnRH (buserelin, leuprorelin), ciclosporina, anticoagulantele (heparină, cumarină), inhibitorii de pompă protonică și antiacide pe bază de aluminiu, antidiabetice orale (rosiglitazon, pioglitazon), litium [2, 5, 6, 9].

Osteoporoza, reieșind din mecanismele expuse mai sus, se clasează în:

1. Osteoporoză primară (idiopatică) comună: tip I (la femei de 50-65 ani aflate în postmenopauză) sau tip II (senilă sau de involuție, la ambele sexe peste 65 ani) a copilului și adultului tânăr.

2. Osteoporoză secundară (la care poate fi identificată o cauză responsabilă de pierderea masei osoase).

Diagnosticul osteoporozei are la bază demonstrarea scăderii rezistenței osoase, care este conferită de densitatea minerală (cantitativ) și de microarhitectura osului (calitativ). Deoarece parametrii calitativi nu

pot fi evaluați în practica medicală curentă, diagnosticul este centrat pe determinarea DMO (g/cm<sup>2</sup>) prin DXA (dublă absorbtometrie cu raze X). Sunt folosite 2 scoruri pentru evaluarea DMO: *scorul T*, care reprezintă diferența dintre DMO a pacientului și valoarea medie în populația tânără, exprimată în deviații-standard, și *scorul Z*, definit ca diferența dintre DMO a pacientului și valoarea medie în populația de aceeași vârstă și sex. Conform criteriilor OMS, se stabilește diagnosticul de osteoporoză la un scor T sub -2.5 DS (între -1 și -2.5 fiind osteopenie și sub -1 fiind normal) sau în cazul producerii unei fracturi de fragilitate (definită ca o fractură prin acțiunea unei forțe care în mod normal nu ar trebui să producă fractură – cădere din picioare sau de la înălțimi mai mici).

Pentru diagnostic se poate folosi DMO măsurată la nivelul: șoldului, coloanei vertebrale sau antebrațului. Criteriile OMS sunt bazate pe date epidemiologice privind corelația dintre incidența fracturilor și DMO la femeile caucaziene; pentru alte grupuri etnice valorile de cut-off pot fi diferite. Pentru femeile în premenopauză și bărbații sub 50 de ani scorul Z este mai util decât scorul T în evaluarea DMO. Folosind criteriul DMO, 1/3 din femeile caucaziene între 60 și 70 de ani au osteoporoză; până la vârsta de 80 ani, mai mult de 2/3 din aceste femei sunt osteoporotice. Studiul NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a arătat o prevalență de 18% a osteoporozei la femeile caucaziene și de 50% a osteopeniei. Aplicând valorile cut-off pentru femei la populația de sex masculin, circa 1-4% dintre bărbații caucazieni au osteoporoză și până la 33% – osteopenie [3, 4, 7, 8].

Osteoporoza este, de obicei, o boală silențioasă, manifestările clinice apărând doar atunci când se produce o fractură. Tasarea vertebrelor poate duce la durere radiculară, prin compresia fibrelor nervoase cu durere și reducerea mobilității. Prin imobilizarea pe care o produce, fractura de șold poate fi cauza unei tromboze venoase profunde și ulterior a unui tromboembolism pulmonar. Examenul fizic începe prin măsurarea cu acuratețe a înălțimii pacientului și compararea cu o valoare precedentă (optim – cu valoarea maximă din tinerețe) – o scădere de peste 5 cm este un indicator fidel de tasare vertebrală. Prezența cifozei și scăderea distanței iliocostale (de la rebordul costal la marginea superioară a crestei iliace) indică, de asemenea, o suferință a coloanei vertebrale. Faciesul în lună plină, asociat cu vergeturi, adipozitate troncoabdominală, „ceafa de bizon” și tegumente subțiri sunt înalt sugestive pentru sindromul Cushing. Culoarea albastră a sclerelor poate fi constatată în osteogenesis imperfecta. La pacienții cu probleme dentare, numărul de dinți pierduți se corelează cu pierderea DMO.

Examinarea organelor genitale externe poate releva semne de hipogonadism [2, 8].

Radiografia convențională are acuratețe scăzută în diagnosticul osteoporozei: pierderea osoasă trebuie să depășească 30-40% [5, 8, 9] pentru a fi vizibilă.

DXA (dublă absorbtimetrie cu raze X) este cea mai folosită metodă pentru evaluarea DMO și diagnosticul de osteoporoză. Este o metodă rapidă (scănarea durează 10-15 minute), reproductibilă, cu iradiere mică (3-5 mrem). Marja de eroare este de circa 2%. Se poate efectua la nivelul regiunii lombare (față sau profil), șoldului (colul femural, tronhanter și femur proximal total), radiusului (triunghiul Ward) sau calcaneului. Măsurarea DMO prin DXA ajută la stratificarea riscului de fractură, ghidează terapia și monitorizează eficacitatea tratamentului. Deși calitatea osului și rata turnoverului osos nu se corelează direct cu rezistența osoasă, DMO măsurată prin DXA este cel mai exact predictor al fracturilor de șold și de corp vertebral. Pentru fiecare scădere cu 1 deviație-standard a DMO (circa 0.06 g/cm<sup>2</sup> sau 10%), există o creștere de 1.3-3 ori a riscului de fractură. DMO măsurat la nivelul colului femural este un predictor mai bun de fractură de șold decât DMO măsurat la nivelul coloanei vertebrale, radiusului sau calcaneului. DXA efectuează o determinare 2D a DMO – densitatea areală, și nu densitatea volumetrică. Principalul dezavantaj al metodei este că poate conferi rezultate fals-pozitive în cazul prezenței de producțiuni osoase marginale (osteofite, frecvent la nivelul coloanei vertebrale, dar și la șold). Alte artefacte care pot influența rezultatul DXA sunt piesele metalice din haine, scolioza severă, malrotarea șoldului, calcificările aortice, fracturile prin prăbușire de corp vertebral (în porțiunea anterioară sau posterioară), medicamentele care conțin calciu aflate în intestin. Orice pacient cu un scor T mai mic de -2,5 DS are neapărat osteoporoză; spre exemplu, pacienții cu osteomalacie (boală care apare la adult din cauza deficitului de vitamină D), osteocondroză, fluoroză sau boala Kashin-Beck. Deoarece osteoporoză apare neomogen la nivelul corpului (în funcție de vârstă și cauza pierderii de masă osoasă), discordanța dintre diferitele măsurători în zone diferite poate fi de până la 15% [9].

Ultrasonometria osoasă este o metodă complementară de măsurare a densității osoase, care are avantajele de preț scăzut, portabilitate și absența iradierii. Metoda măsoară 2 parametri – SOS (speed of ultrasound) și BUA (bone ultrasound attenuation) și oferă un indice stiffness, care se corelează în procent de 60-70% cu DXA. Evaluarea ultrasonometrică se face de obicei la nivelul calcaneului, dar se poate efectua și la nivelul tibiei, patelui, radiusului distal și falangelor proximale. Este utilă mai ales ca metodă

de screening; nu poate fi folosită în diagnosticul osteoporozei din cauza sensibilității scăzute [4, 6, 9].

Tomografia computerizată cantitativă (QCT – quantitative computed tomography) este similară DXA în abilitatea de a cuantifica gradul de pierdere a masei osoase și de a aprecia riscul de fractură. Spre deosebire de DXA, QCT oferă o măsurare volumetrică a DMO și distinge între osul trabecular și cel cortical. Metoda poate supraestima gradul de demineralizare osoasă asociată vârstei sau administrării de glucocorticoizi, deoarece în aceste situații crește componenta grasă a măduvei osoase. Costul ridicat și iradierea mai mare ca la DXA (deși mai mică decât o examinare TC obișnuită) limitează utilizarea pe scară largă a metodei [5, 7, 8].

Analizele de laborator sunt utile în evaluarea turnoverului osos prin determinarea unor markeri de osteoformare și osteoresorbție și în precizarea cauzei secundare de osteoporoză. Markerii de osteoformare reflectă sinteza de os nou de către osteoblaste și sunt reprezentați de: fosfataza alcalină (izoenzima osoasă), osteocalcina, propeptidul carboxiterminal al colagenului I. Markerii de osteoresorbție reflectă activitatea osteoclastelor și degradarea colagenului și sunt reprezentați de: amino- și carboxi-telo-peptidele crosslinkate ale colagenului I (NTX, CTX, beta-crosslinks) în ser sau urină, piridinolina și dezoxipiridinolina în urină. Pentru depistarea cauzei secundare de osteoporoză, se recomandă efectuarea următoarelor analize: 25-hidroxi-D3, calciul total și cel ionic, fosforul seric, ureea și creatinina, proteinele totale și albumina, PTH, TSH, VSH, hormonii sexuali (estradiol, testosteron), cortizolul seric și urinar (și, eventual, alte teste dinamice pentru hipercorticism), echilibrul acido-bazic, imunoelectroforeza proteinelor serice și urinare [1, 2, 8].

**Concluzii.** Osteoporoză este termenul medical ce descrie un fenomen caracterizat prin pierderea densității osoase ca urmare a unor procese extensive de resorbție osoasă, ce nu sunt echilibrate printr-o osteosinteză corespunzătoare (apare un dezechilibru în metabolismul osos, cu creșterea destrucției și scăderea formării, ce determină în final scăderea masei osoase). Boala are asemenea implicații patologice deoarece constă în reducerea densității osoase, afectând grav microarhitectura osului și alterând calitatea proteinelor noncolagenice ale osului. Actualmente factorii de risc ai osteoporozei secundare sunt bine cunoscuți și este posibil diagnosticul timpuriu al bolii. Când apare la tineri, osteoporoză este în general secundară – fie unei boli cronice cu care pacientul se confruntă de mai mult timp, fie tratamentului instituit pentru tratarea acesteia sau a altor probleme medicale, care afectează echilibrul metabolic al organismu-



lui. În momentul în care un copil a fost diagnosticat cu osteoporoză secundară, primele etape în procesul ameliorării și, eventual, vindecării lui sunt identificarea corectă și tratarea bolii de bază.

#### Bibliografie selectivă

1. Ahmed S.F., Elmantaser M. *Secondary osteoporosis*. In: *Endocr. Dev.*, 2009, 16, p. 170-190.
2. Majumdar S.R., Lier D.A., Beaupre L.A. et al. *Osteoporosis case manager for patients with hip fractures: results of a cost-effectiveness analysis conducted alongside a randomized trial*. In: *Arch. Intern. Med.*, 2009, 169(1), p. 25-31.
3. Bono C.M., Einhorn T.A. *Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength*. In: *Eur. Spine J.*, 2003, 12, p. 90-96.
4. Raisz L.G. *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects*. In: *J. Clin. Invest.* 2005, 115(12), p. 3318-3325.
5. Seeman E., Delmas P.D. *Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354(21), p. 2250-2261.
6. Ringe J.D., Farahmand P. *Advances in the management of corticosteroid-induced osteoporosis with bisphosphonates*. In: *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26(4), p. 474-484.
7. Cummings S.R., Melton L.J. *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. In: *Lancet*. 2002, 359(9319), p. 1761-1767.
8. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Oden A. et al. *A reference standard for the description of osteoporosis*. In: *Bone*. 2008, 42(3), p. 467-475.
9. Czerwinski E., Badurski J.E., Marciniowska-Suchowierska E., Osieleniec J. *Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation*. In: *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2007, 9(4), p. 337-356.

#### Rezumat

Osteoporoza se caracterizează prin pierderea densității osoase, ca urmare a unor procese extensive de resorbție osoasă, ce nu sunt echilibrate printr-o osteosinteză corespunzătoare. Actualmente sunt bine cunoscuți factorii de risc ai osteoporozei secundare, fiind posibil diagnosticul timpuriu al bolii. Când apare la tineri, osteoporoza este în general secundară – fie unei maladii cronice cu care pacientul se confruntă de mai mult timp, fie tratamentului instituit pentru tratarea acesteia sau a altor probleme medicale, care afectează echilibrul metabolic al organismului.

#### Summary

Osteoporosis describes a phenomenon characterized by loss of bone density as a result of extensive processes of bone resorption, which are not balanced by appropriate fixation. Risk factors for secondary osteoporosis are well known in present, and early diagnosis of disease is possible. When osteoporosis occurs in young people, it is generally secondary - is a chronic disease patient faces more time or taking it up for treatment or other medical problems that affect the body's metabolic balance.

#### Резюме

Остеопороз характеризуется потерей плотности костной ткани в результате обширных процессов её резорбции, которые не сбалансированы соответствующими механизмами контроля. В настоящее время хорошо известны факторы риска развития остеопороза и ранняя диагностика болезни возможна. Остеопороз у молодых людей, как правило, вторичный – это хроническое заболевание лиц длительное время принимавших лекарственные препараты для лечения других патологий, которые влияют на метаболический баланс организма.

### EXPRESIA MODIFICĂRILOR DE LABORATOR ALE AFECȚIUNILOR OSTEOARTICULARE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

*Liliana Groppa, Lia Chişlari, Zinaida Anestiadi, Nadejda Ganea, Lealea Chiaburu*

**Întroducere.** Pacienții diabetici reprezintă un segment important din populația bolnavă în lumea întreagă [6]. Ei sunt caracterizați printr-o fragilitate imunologică, metabolică, vasculară, osoasă mai accentuată decât la pacienții cu alte patologii, ceea ce explică frecvența mare de boli cronice ce se suprapun acestei patologii grave [7, 3]. Una dintre care este afectarea avansată a aparatului osteoarticular. Afecțiunile articulare în DZ tip 2 îi sunt specifice procesele evolutive ce se manifestă diferit la nivelul tuturor articulațiilor și țesuturilor periarticulare, determinând scăderea capacității funcționale a acestora, deci a întregului organism [1, 4].

Astfel, pacienților cu DZ tip 2 îi sunt specifice anumite modificări de ordin anatomic, fizic, psihologic și social, care, privite în ansamblu, cu mare dificultate ne oferă posibilitatea să conturăm profilul clinic [5, 9]. Așadar, odată cu înaintarea patologiei dismetabolice a glucozei manifestate prin DZ tip 2, apare o creștere de țesut adipos, modificări articulare datorate proceselor degenerative, fragilitatea oaselor ca urmare a osteoporozei, mușchii sunt afectați de procese degenerative care le modifică troficitatea și masa musculară [2, 8]. Pentru a facilita diagnosticul timpuriu, precum și instituirea unui tratament adecvat la pacienții cu patologie osteoarticulară asociată diabetului zaharat tip 2, trebuie cunoscute modificările patofiziologice de laborator și paraclinice, care apar la asocierea acestor patologii.

**Material și metode.** Pentru atingerea scopului și



obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 80 de pacienți cu DZ tip 2, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic pentru DZ tip 2, și 80 bolnavi cu osteoartroză deformantă primar depistată în calitate de lot-martor, care au corespuns după vârstă și sex cu lotul de studiu. Pacienții s-au aflat la tratament în secțiile de reumatologie și endocrinologie ale Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din Chișinău în perioada 2007-2010.

Pacienții din loturile studiate (inclusiv lotul-martor) au fost supuși unor evaluări paraclinice detaliate, pentru a determina expresia afecțiunilor osteoarticulare la pacienții cu și fără DZ tip 2.

**Rezultate.** Determinând particularitățile ambelor grupuri de pacienți, s-a observat că VSH-ul în grupul I a înregistrat valori diverse, variind în limitele de la 3 până la 32 mm/oră, astfel un VSH normal a fost înregistrat la 73,75% pacienți, pe când la ceilalți 26,25% VSH a fost mărit, ceea ce denotă prezența unui proces inflamator în organism. În grupul II VSH-ul normal a fost determinat la 90% pacienți și doar la 10% valorile au fost crescute. Prin urmare, valoarea medie a VSH-ului la bolnavii cu DZ tip 2 a fost de 11,66±0,94 mm/oră, iar în grupul II – de 8,66±0,49 mm/oră, determinând o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,01$ ) (tabelul 1), ceea ce demonstrează că la pacienții cu DZ tip 2 procesul inflamator din organism poartă un caracter mai agresiv.

Cercetarea PCR la bolnavii cu și fără diabet, de asemenea, a prezentat date provocatoare. Astfel, valori normale ale PCR la pacienții cu DZ tip 2 au fost determinate în 97,5% cazuri și doar în 2,5% valorile PCR au prezentat devieri de la normă, pe când în grupul II la toți pacienții au fost determinate valori normale ale PCR. Valoarea medie a PCR la pacienții I grup a fost de 1,53±0,49, iar în grupul II – 0,70±0,26, ceea ce nu a prezentat nici o valoare statistică ( $p > 0,05$ ) (tabelul 1).

Tabelul 1

**Expresia sindromului inflamator și a dislipidemieii la pacienții incluși în studiu**

	Grupul I (M±m)	Grupul II (M±m)	p
<b>VSH</b>	11,6±0,942	8,66±0,491	p<0,01
<b>PCR</b>	1,53±0,495	0,7±0,264	p>0,05
<b>Fibrinogen</b>	3,4±0,092	3,11±0,071	p<0,05
<b>Colesterol</b>	5,39±0,139	4,11±0,094	p<0,001
<b>Trigliceride</b>	1,88±0,107	1,17±0,054	p<0,001

Valori normale ale fibrinogenului la pacienții cu DZ tip 2 au fost înregistrate în 90% cazuri și doar la 10% au fost determinate valori crescute ale fibrinogenului, pe când în grupul II de pacienți 1,25% au

avut valori mai mici de normă, 11,25% – valori mai mari decât norma, și 87,5% pacienți – valori normale ale fibrinogenului. Valoarea medie a fibrinogenului în grupul I de pacienți a fost de 3,40±0,09, iar în grupul II – de 3,11±0,07, determinând o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,05$ ) (tabelul 1).

Colesterolul în grupul I în 1,25% cazuri a fost mai scăzut de normă, la 22,5% pacienți a avut valori mai mari decât norma și la 76,25% colesterolul a prezentat valori în limitele normei. Însă în grupul II 7,5% au avut un colesterol mai jos decât norma, 91,25% pacienți au avut un colesterol normal și la 1,25% colesterolul era mai mare decât norma. Valorile medii ale colesterolului la pacienții cu DZ tip 2 au constituit 5,39±0,13, iar în grupul II – 4,11±0,09, determinând o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ) (tabelul 1).

Trigliceridele la 53,75% pacienți din grupul I au fost în limitele normei și la 46,25% au înregistrat valori crescute comparativ cu norma, iar în grupul II 85% pacienți au avut valori normale ale trigliceridelor și 15% – au avut valori mai mari decât norma. Valorile medii ale trigliceridelor la bolnavii cu DZ tip 2 au fost de 1,88±0,10, iar în grupul II – de 1,17±0,05, determinându-se o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ) (tabelul 1).

Glicemia la toți pacienții din grupul I a înregistrat valori mai mari decât norma, iar în grupul II toți bolnavii au demonstrat valori normale ale glicemiei. Valoarea medie a glicemiei la pacienții cu DZ tip 2 a fost de 10,42±0,35, iar în grupul II – de 4,71±0,04, astfel determinându-se o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ) (tabelul 2).

Tabelul 2

**Expresia dereglărilor în metabolismul glucidic la pacienții incluși în studiu**

	Grupul I (M±m)	Grupul II (M±m)	p
<b>Glicemia</b>	10,4±0,359	4,71±0,048	p<0,001
<b>HbA1c</b>	8,69±0,168	6,12±0,02	p<0,001

Hemoglobina glicozilată la pacienții cu DZ tip 2 doar în 3,75% cazuri a înregistrat valori normale, la ceilalți 96,25% valorile ei au fost elevate. În grupul II valorile HbA1c la toți pacienții au fost în limitele normei. Valorile medii ale hemoglobinei glicozilate la bolnavii cu DZ tip 2 au constituit 8,69±0,16, iar în grupul II de pacienți – 6,12±0,02, prezentând o valoare statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ) (tabelul 2).

Evaluarea uricemiei a demonstrat că la bolnavii cu osteoartropatie diabetică nivelul mediu al acidului uric în ser nu a trecut de valorile normale, fiind 218,7±0,18, iar la pacienții lotului-martor –

150,4±0,23, cu o diferență statistic semnificativă între grupuri ( $p<0,05$ ). Trebuie de menționat că la 7 pacienți din grupul I valorile acidului uric în sânge întreceau norma, dar hiperuriciemia a fost asimptomatică. Printre bolnavii grupului II nu s-au înregistrat valori peste normă ale acidului uric.

Calciul seric a prezentat valori normale doar la 66,25% din pacienții grupului I și la 33,75% a fost sub limitele normei, iar în grupul II la toți pacienții a fost determinat un nivel normal al calciului seric. Valoarea medie a fost de 1,9±0,01 în grupul I și de 2,13±0,01 în grupul II, ceea ce a determinat o diferență statistică semnificativă ( $p<0,05$ ).

Fosfataza alcalină în grupul I de pacienți a avut valori normale în 93,75% cazuri, iar în celelalte 6,25% fosfataza alcalină a prezentat valori mai mari de normă. În grupul II, în 96,25% cazuri s-au înregistrat valori normale ale fosfatazei alcaline și în 3,75% cazuri valorile au fost mai mari ca norma. Valoarea medie a fosfatazei alcaline la pacienții cu DZ tip 2 a fost de 212,21±5,92, iar în grupul II – de 163,68±6,76 ( $p<0,001$ ), ceea ce a prezentat o valoare statistică semnificativă.

Fosfataza acidă în grupul I de pacienți a avut valori crescute față de normă în 71,25% cazuri, iar la ceilalți 28,75% pacienți fosfataza acidă a fost în limitele normei. În grupul II valori normale ale fosfatazei acide s-au înregistrat la 78,75% bolnavi și valori mai înalte ca norma – în 21,25% cazuri. Valoarea medie a fosfatazei acide la pacienții cu DZ tip 2 a fost de 323,00±3,99, iar în grupul II – de 225,92±6,85 ( $p<0,001$ ), cu o valoare statistică semnificativă.

Parathormonul în grupul I de pacienți a fost scăzut în 5% cazuri, iar la ceilalți 95% pacienți fiind în limitele normei; în grupul II la toți bolnavii s-au înregistrat valori normale ale parathormonului. Valoarea lui medie la pacienții cu DZ tip 2 a fost de 37,2±1,27, iar în grupul II – de 37,7±1,39, ceea ce nu a prezentat nici o valoare statistică.

Valoarea medie a IMC la bolnavii cu DZ tip 2 a fost de 29,6±0,43, iar în grupul II – de 27,7±0,49, determinând o diferență statistică semnificativă ( $p<0,05$ ).

Scorul T la pacienții cu DZ tip 2 în 8,75% cazuri a fost  $>-1$  și în 91,25%  $<-1$ , iar în grupul II 31,25% au avut scorul  $-T >-1$  și 68,75%  $<-1$ . Valorile medii ale scorului T la bolnavii cu DZ tip 2 au fost de -4,10±0,21, iar în grupul II de pacienți -1,51±0,21, demonstrând o diferență statistică semnificativă ( $p<0,001$ ).

Scorul Z la pacienții grupului I în 8,75% cazuri a fost  $>-1$ , iar în 91,25% a fost  $<-1$ . În grupul II de pacienți scorul Z la 32,5% a fost  $>-1$ , iar în 67,5% cazuri a fost  $<-1$ . Valoarea medie a scorului Z la pacienții cu DZ tip 2 a fost de -3,49±0,21, iar la cei din grupul

II – de -1,45±0,22, determinând o diferență statistică semnificativă ( $p<0,001$ ).

Astfel, conform scorului FRAX la pacienții incluși în studiu valoarea probabilității de fractură pe zece ani la pacienții grupului I (28,2±0,09;  $p<0,01$ ) a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cei din grupul II (19,3±0,07). La fel, rata riscului pentru fractura de col femural a constituit pentru grupul I 4,2%, pe când pentru grupul II – 2,7% ( $p<0,01$ ). Așadar, scorul FRAX încă o dată a confirmat faptul prezenței unei osteoporoze mai avansate printre pacienții grupului I, în comparație cu cei din grupul II.

**Concluzii.** Studiind modificările indicilor de laborator în cazul diabetului zaharat tip 2 și în absența sa, putem concluda că cele mai mari devieri în datele de laborator se produc la pacienții cu DZ tip 2, îndeosebi în ceea ce privește modificarea valorilor reactanților fazei acute ai inflamației, cum ar fi VSH, proteina C reactivă și fibrinogenul, care indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinovialei articulare și a intimei vasculare.

La fel, au fost depistate modificări heterogene cu scădere a valorilor calciului seric la pacienții cu DZ tip 2, pe când la bolnavii fără diabet valorile calciului au fost în limitele normei, ceea ce poate indica prezența unei alterări osoase în cadrul diabetului zaharat.

De asemenea s-a stabilit o modificare mult mai semnificativă a valorilor trigliceridelor și colesterolului, cu creșterea nivelului lor la pacienții I grup comparativ cu grupul II, fapt care ne vorbește despre prezența unei inflamații sistemice de proporții la pacienții cu DZ tip 2.

HbA1c suferă modificări doar în cadrul diabetului zaharat, deoarece la toți pacienții fără diabet a avut valori în limitele normei.

Parathormonul, conform datelor obținute în studiul nostru, probabil că reflectă unele modificări care survin în diabet, deoarece la pacienții grupului I au fost prezente devieri de la normă spre scăderea concentrațiilor, pe când la toți pacienții grupului II nivelul parathormonului a prezentat valori normale.

Cel mai mare interes l-a prezentat cercetarea scorului T și scorului Z la pacienții cu și fără DZ tip 2, deoarece în literatură mereu apăreau discuții referitor la densitatea minerală osoasă a pacienților cu diabet zaharat, ceea ce în studiul nostru a fost reflectat. Astfel, a fost dovedit că densitatea minerală osoasă este mult diminuată la pacienții cu diabet zaharat, ceea ce susține încă o dată opinia că diabetul zaharat tip 2 duce la alterarea metabolismului osos spre osteopenie și osteoporoză.

## Bibliografie selectivă

1. Chiriac Rodica, Codrina Anuța. *Artroza*. Iași, 2005, 386 p.
2. Lăsâi L. *Biochimie medicală* (ed. a 2-a). Cap. VIII. *Biochimia sângelui și a unor țesuturi*. Ed. Universul, Chișinău, 2007, 598 p.
3. Andersson H. I., Leden I. *Increased serum uric acid – a marker of non-gouty widespread pain. A study of female patients with inflammatory and non-inflammatory pain*. În: Scand. J. Rheumatol., 2006, 35, p. 161–167.
4. Dick Heinegard, Pilar Lorenzo, Tore Saxne. *Articular cartilage*. *Rheumatology*, 2007, 2056 p.
5. Andrianakos A.A., Kontelis L.K., Karamitsos D.G. et al. *Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece*. The ESORDIG study. În: J. Rheumatol., 2006, 33, p. 2507–2513.
6. Dormuth C. R., Carney G., Carleton B., Bassett K., and Wright J. M. *Thiazolidinediones and Fractures in Men and Women*. În: Arch. Intern. Med., 2009, 169, p. 1395-1402.
7. Janghorbani M., Van Dam R. M., Willett W. C., and Hu F. B. *Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture*. În: Am. J. Epidemiol., 2007, 166, p. 495-505.
8. Strotmeyer E. S., Cauley J. A., Schwartz A. V., Nevitt M. C., Resnick H. E., Bauer D. C., Tylavsky F. A., N. de Rekeneire, Harris T. B., and Newman A. B. *Nontraumatic Fracture Risk With Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose in Older White and Black Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study*. În: Intern. Med., 2005, 165, p. 1612-1617.
9. Prisy R. D., Swift J. M., Bloomfield S. A., Hogan H. A. and Delp M. D. *Altered bone mass, geometry and mechanical properties during the development and progression of type 2 diabetes in the Zucker diabetic fatty rat*. În: J. Endocrinol., 2008, 199, p. 379-388.

## Rezumat

În diabetul zaharat (DZ) afectarea sistemului osteoarticular se înregistrează foarte frecvent (până la 77,8%). Osteoartropatia diabetică se dezvoltă, de obicei, după 6-10 ani de la debutul DZ și apare îndeosebi la pacienții cu o evoluție labilă a diabetului. În dezvoltarea osteoartropatiei rolul central îl joacă insuficiența insulinară, dereglarea metabolismelor proteice, glucidice și minerale, dereglările hormonale și angioneuropatia, care induc un dezechilibru în activitatea osteoblastelor și osteoclastelor. În final se produc leziuni cronice la nivelul țesutului articular și celui osos, cu niște costuri medicale și sociale semnificative, cu rate sporite de morbiditate și mortalitate.

## Summary

Osteoarticular system damage in diabetes is frequently recorded (up to 77.8%). Diabetic osteoarthropathy develops, usually after 6-10 years after onset diabetes and occurs mainly in patients with labile diabetes development. Insulin insufficiency plays a central role in development of joint damage, impaired protein metabolisms, carbohydrate and mineral, hormonal disorders and angio-neuropathy-

inducing activity imbalance in osteoblasts and osteoclasts. Finally chronic injuries occur in the bone tissue and joint health and significantly social costs with increased morbidity and mortality rate.

## Резюме

Повреждения костно-суставной системы при сахарном диабете регистрируются довольно часто (до 77,8%). Диабетическая остеоартропатия развивается, как правило, через 6-10 лет после начала диабета и происходит в основном у пациентов с сахарным диабетом лабильного течения. Развитие инсулиновой недостаточности играет центральную роль в развитии остеоартропатии, с нарушением обмена веществ белков, углеводов, с минеральными, гормональными расстройствами, а также ангио-нейропатии, вызывающие дисбаланс в активности остеобластов и остеокластов. Наконец развиваются хронические деструктивные изменения в костной ткани и хряще суставов, что приводит к значительным социальным издержкам, с повышенной заболеваемостью и смертностью.

## AFECTAREA CARDIACĂ LA PACIENȚII CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ

*Svetlana Agachi*,<sup>1</sup> conf. univ., dr. med.,  
*Liliana Groppa*,<sup>1</sup> prof. univ., dr. hab., șef  
clinică, *Larisa Rotaru*,<sup>1</sup> conf. univ., dr. mmed.,  
*Oxana Bujor*,<sup>2</sup> șef secție  
<sup>1</sup> USMF “Nicolae Testemițanu”  
<sup>2</sup> Spitalul Clinic Republican

**Întroducere.** *Sclerodermia sistemică* (Scl) este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv, caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichiilor, tractului gastrointestinal) și a dereglărilor vasospastice difuze, cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

Manifestările sclerodermiei sistemice sunt diverse atât ca număr, cât și după exprimarea lor clinică, oscilând de la forme reduse cu prognostic favorabil până la variante generalizate și fatale.

**Afectarea cordului** este una dintre cauzele morții subite la pacienții cu Scl.

Conform bazei de date EUSTAR, moartea pacienților cu Scl este cauzată de fibroza pulmonară în 35% din cazuri, hipertensiune pulmonară izolată și miocardiopatie în 26% fiecare; de criza renală sclerodermică – în 8% și de afecțiunile gastrointestinale – în 5%. Dintre cei decedați de miocardiopatie, 42% au



decedat de aritmii, 24% – de afectarea inimii stângi, 15% – a celei drepte, 12% – de afectarea mixtă (inima dreapta și cea stânga) și 6% – de pericardită [10].

E posibilă afectarea tuturor tunicilor cardiace, principală după frecvență și valoare de prognostic fiind, totuși, implicarea miocardului. Sunt prezente procese de fibrozare, afectarea vaselor mici (fără implicarea vaselor coronariene mari), cu dezvoltarea zonelor ischemice și a cardiosclerozei necoronarogene. Deseori se mărește cordul în volum, se instalează diverse dereglări de ritm și de conducere, scăderea contractilității cordului, apariția zonelor de adinamie și modificări pe ECG asemănătoare cu cele din infarct.

Afectarea endocardului contribuie la formarea valvulopatiilor sclerodermice cu evoluție benignă. Se afectează mai frecvent valva mitrală, tricuspida și mai rar cea aortală, cu predominarea insuficienței valvulare. Mai des, comparativ cu populația generală, se înregistrează prezența prolabării valvei mitrale.

Pericardita clinic manifestă apare rar, este o expresie a poliserozitei. Mai frecvent se determină aderențe pleuropericardiale la cercetarea radiologică, îngroșarea pericardului și lichid pericardic în cantități mici la efectuarea ecocardiografiei. Modificări morfologice notate ca pericardita serofibrinoasă se găsesc la 50-70% din pacienții cu Scl.

Dificultatea în abordarea pacienților cu afectarea cardiacă în cadrul Scl este diagnosticul timpuriu. Se cunoaște că expresia clinică a afectării cordului se înregistrează doar în 10-20% din pacienții cu Scl, la cercetarea ECG, ECG Holter și EcoCG rata depistării crește până la 50-70%, iar la aplicarea unor așa metode de cercetare ca scintigrafia, ventriculografia radionucleară, cateterizarea inimii drepte, RMN cardiac posibilitatea diagnosticării afecțiunii cardiace în cadrul Scl atinge 100% [6].

**Obiectivele studiului:** studierea frecvenței și variantelor de prezentare a afectării cardiace la bolnavii cu sclerodermie sistemică din Republica Moldova.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 75 de pacienți consecutivi cu sclerodermie sistemică, dintre care doar 3 au fost de sex masculin. Vârsta medie a subiecților incluși în studiu a constituit 43,5 (2,3) ani. Durata medie a maladiei – 16,1 (1,2) ani. Dintre ei 65 (86,7%) au prezentat Scl forma limitată, iar 10 (13,3%) – forma difuză a bolii. Activitatea medie a maladiei a fost de 4,3 (0,7) (conform scorului EUSTAR). Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor ACR (American College of Rheumatism), propuse în anul 1980. Pacienții au fost examinați clinic și paraclinic complex, inclusiv ECG (electrocardiografie), ECG Holter, EcoCG 2D (ecocardiografie doppler).

**Rezultatele obținute.** Dintre cei 75 de pacienți incluși în studiu, 26 (34,7%) erau cunoscuți cu afec-

tarea cardiacă în cadrul sclerodermiei sistemice: 12 (16%) cu insuficiențe valvulare gr. 1-2,6 (8%) cu aritmii și la 19 (25,3%) dintre ei a fost stabilită miocardioscleroza.

Efectuând o analiză clinică a pacienților, s-au înregistrat următoarele acuze: dispneea la efort moderat – la 53 (70,7%) pacienți, palpitații – la 34 (45,3%), senzații de neregularitate a ritmului cardiac – la 12 (16%), edeme gambiene – 4 (5,3%), senzație de greutate sub rebordul drept – la 5 (6,7%) din pacienți incluși în studiu. Examenul obiectiv a oferit date scunde în ceea ce privește modificările patologice cardiace: deplasarea limitelor matității cardiace la 13 (17,3%) pacienți, raluri subcrepitante în lobii inferiori a pulmonilor – la 17 (22,7%), edeme gambiene – la 4 (5,3%), hepatomegalia – la 5 (6,7%) din pacienții incluși în studiu.

Dintre parametrii paraclinici cercetați, doar creșterea CFK-MB (creatinfosfochinaza fracția cardiacă) fără modificarea troponinelor a fost sugestivă pentru afectarea cardiacă în cadrul bolii. Elevarea acestui indice s-a înregistrat la 7 (9,3%) din pacienții cercetați.

La efectuarea ECG în 12 derivații, s-au observat următoarele modificări specifice pentru afectarea cardiacă la pacienții cu Scl: extrasistolie supraventriculară – la 12 (16%) dintre bolnavi, extrasistolie ventriculară – 4 (5,3%), tahicardie sinusală – 32 (42,7%), blocul fasciculelor Hiss – la 14 (18,7%) din pacienții cercetați.

La bolnavii fără modificări ECG, dar cu acuze de palpitații periodice (21 dintre cei incluși în studiu), s-a efectuat ECG Holter și au fost înregistrate următoarele schimbări: tahicardie paroxistică supraventriculară la 3 (4%) pacienți, extrasistolie ventriculară – la 2 (2,7%), în toate cazurile apărute la efort fizic.

La cercetarea EcoCG-2D, s-au depistat următoarele modificări care pot fi considerate ca afectări cardiace în cadrul Scl:

- Pericardită exudativă – 18 (24%);
- Insuficiența valvei mitrale – 24 (32%);
- Stenoza valvei mitrale – 2 (2,7%);
- Prolapsul valvei mitrale – 10 (13,3%);
- Insuficiența valvei aortale – 16 (21,3%);
- Stenoza valvei aortale – 3 (4%);
- Insuficiența valvei tricuspide – 5 (6,7%);
- Frația de eiecție 55% - 4 (5,3%);
- Hipertensiunea pulmonară (HTP) 40 mm Hg – 7 (9,3%);
- HTP medie – 34,7 2,71 mm Hg;
- Disfuncția diastolică – 8 (10,6%);
- Mărirea dimensiunilor atriului stâng – 3 (4%);
- Mărirea dimensiunilor atriului drept – 2 (2,7%).



**Concluzii:**

1) Afectarea cardiacă la pacienții cu Scl e frecventă (45,3%) și deseori rămâne nedagnosticată.

2) Pacienții cu Scl trebuie examinați regulat clinic, paraclinic și instrumental (ECG, ECG Holter, EcoCG), fiecare 6-12 luni sau la necesitate și mai frecvent (apatiția acuzelor sau a modificărilor noi în examenul obiectiv).

3) La depistarea modificărilor la examenul de rutină (HTP, disfuncție diastolică sau sistolică, cardiomiopatia inimii drepte etc.), se recomandă îndreptarea pacienților la cercetări mai ample (MRI, cateterizarea inimii drepte etc.) pentru precizarea tipului afectării cardiace, ce ar permite indicarea unui tratament diferențial și timpuriu, cu scopul de a îmbunătăți prognosticul afecțiunii.

**Bibliografie selectivă**

1. Allanore Y., Meune C., and Kahan A. *Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis*. In: *Rheumatology*, 2008, 47(suppl 5), v51-v53.

2. Allanore Y., Meune C., Vonk MC. et al. *Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of systemic sclerosis patients*. ARD Online First, Published on March 10, 2009 as 0.1136/ard.2008,103382.

3. Belloli L., Carlo-Stella N., Ciocia G., Chiti A., Massarotti M., and Marasini B. *Myocardial involvement in systemic sclerosis*. In: *Rheumatology*, 2008, 47(7), p. 1070-1072.

4. Black C. M., Matucci-Cerinic, M. & Guillevin L. *Progress in systemic sclerosis: a 10-year perspective*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48, iii1-iii2 (2009).

5. de Groote P., Gressin V., Hachulla E., Carpentier P., Guillevin L., Kahan A. et al. *Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2007.

6. Kahan A., Allanore I. In: *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45 suppl 4. Ev 14-Iv 7.

7. Meune et. Al. In: *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, p. 1803-1809.

8. Kepez A., Akdogan A., Sade L. E., Deniz A., Kalyoncu U., Karadag O. et al. *Detection of Subclinical Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis by Echocardiographic Strain Imaging*. In: *Echocardiography*, 2008, 25(2), p. 191-197.

9. Maione S., Cuomo G., Giunta A. et al. *Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study*. In: *Semin. Arthritis Rheum.* 2005, 34, p. 721-727.

10. Tyndal A. et al. *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EUSTAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*. In: *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69, p 1809-1815.

**Rezumat**

Sclerodermia sistemică (Scl) este o maladie difuză a țesutului conjunctiv, cu afectarea pielii, vaselor, aparatului locomotor și a organelor interne, inclusiv cordul. Afectarea cardiacă este una dintre cauzele decesului pacienților, inclusiv a morții subite. Dificultatea constă în manifestarea clinică modestă a acestor afecțiuni și întârzierea diagnosticului, ceea ce contribuie la un prognostic nefavorabil. Studiul efectuat pe 75 de pacienți consecutivi cu Scl a demonstrat că doar la examinarea clinică atentă și aplicarea metodelor instrumentale de rutină (ECG, ECG Holter, EcoCG) s-a reușit depistarea afectării cardiace la 45,3% din pacienți. În cazul pacienților diagnosticați cu afectarea cardiacă se recomandă efectuarea cercetărilor mai ample (RMN, cateterizarea inimii drepte etc.), pentru precizarea tipului afectării cardiace și indicarea tratamentului diferențial, iar pentru ceilalți se recomandă controlul clinicoparaclinic peste 6-12 luni sau la necesitate.

**Summary**

Systemic sclerosis is a diffuse disease of the conjunctive tissue. It affects the skin, the vessels, the musculoskeletal system, the internal organs and the heart. The heart involvement is one reason to the death of the patients, including the suddenly decease. The difficulty consists in the too simple clinic presentation of this involvement and in the late diagnostic: things that contribute to an unfavorable prognosis. The preformed study on 75 serially patients with Systemic sclerosis proved that only with a careful clinic exam and with the routine application of instrumental methods (ECG, ECG Holter, EcoCG) was managed to trace a heart involvement at 45,3% of the patients. The patients diagnosed with heart involvement need to perform ample researches (MRI, catheterization of the right heart etc.) for the specification of the heart involvement with the indication of a properly differentiated treatment, but for the others it is recommended a clinical-laboratory control after each 6-12 months or when it is required.

**Резюме**

Системная склеродермия является одной из диффузных болезней соединительной ткани, поражающих кожу, сосуды, опорнодвигательный аппарат и внутренние органы, включая сердце. Поражение сердца является одной из причин смерти больных, в том числе внезапной. Проблема состоит в скудности клиники и позднем диагностировании, что сопряжено с неблагоприятным прогнозом. Проведенное на 75 больных склеродермией исследование, продемонстрировало, что при внимательном клиническом осмотре и использовании инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭКГ Holter, ЭхоКГ) поражение сердца было выявлено у 45,3% больных. Пациентам с выявленной сердечной патологией рекомендуется проведение более развернутого исследования (ЯМР, катетеризация правого сердца и др.) для уточнения типа поражения сердца и назначения дифференцированного лечения, остальным рекомендуется повторный клинико-инструментальный контроль через 6-12 месяцев или по необходимости.

## REZULTATELE STUDIULUI AFECTĂRII CORDULUI ÎN ARTRITA REACTIVĂ

**Liliana Groppa<sup>1</sup>**, dr. hab. în med., prof. univ., şef departament, **Liudmila Gonţa<sup>1</sup>**, doctorand, **Eugeniu Russu<sup>1</sup>**, dr. în med., asist. univer., **Nicolae Ciobanu<sup>2</sup>**, dr. hab. în med., conf. cerc.

<sup>1</sup> USMF „Nicolae Testemiţanu”

<sup>2</sup> IMSP Institutul de Cardiologie

**Introducere.** Artrita reactivă este artrita care apare la 1-4 săptămâni după o infecţie enterală sau urogenitală, mai ales la persoanele cu predispoziţie genetică exprimată prin antigenul HLA-B27 [1, 3, 6]. În prezent sunt considerate artrite reactive doar artritele care pot fi clasificate ca spondiloartropatii seronegative [4, 9, 11]. Astfel, în apariţia artritei reactive sunt implicaţi 2 factori: cel genetic şi cel infecţios [1, 2, 4, 7]. Factorul genetic este reprezentat de antigenul HLA-B27. O altă genă care este implicată în apariţia artritei reactive este TAP (transportatorul peptidului antigenic), căruia majoritatea savanţilor îi atribuie un rol important în dereglările sistemice, îndeosebi prin afectarea cardiacă, dacă se asociază cu antigenul HLA-B27 [2, 3, 5, 10]. Factorul infecţios sunt germeni care au aceleaşi caracteristici: au capacitatea de a sintetiza lipopolizaharidul, aderă uşor la membrana celulară şi invadează celulele mucoasei intestinale sau urogenitale, persistând la nivel intracelular [2, 5, 9, 13]. Dintre bacteriile enterale amintim: *Shigella flexuri*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*. Bacteriile urogenitale implicate în apariţia artritei reactive sunt: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* şi *Mycoplasma hominis* [6, 9, 12]. Dereglări viscerale rare, însă extrem de periculoase, sunt cele cardiace, care apar la mai puţin de 10% dintre pacienţi, fiind consecinţa inflamaţiei rădăcinii aortei şi determinând insuficienţa aortică, precum şi tulburări de conducere atrioventriculară etc. [7, 11, 15]. Conform datelor literaturii, afecţiunile cardiace exprimate în artrita reactivă determină o semnificativă rată a invalidităţii şi induc modificări, în majoritatea cazurilor ireversibile, care perturbă semnificativ calitatea vieţii pacienţilor [1, 8, 14, 15].

**Scopul studiului** nostru a constat în cercetarea tipului afectării cardiace la pacienţii cu artrită reactivă, determinarea ”întinelor” anatomico-funcţionale de atingere prin procesul autoimun indus de această formă a spondiloartritelor seronegative.

**Material şi metode.** Studiul a inclus 43 de bolnavi cu artrită reactivă, care au fost investigaţi în secţia de reumatologie a IMSP SCM ”Sfânta Treime” în perioada 2009-2011, cu afecţiunea cardiacă confirma-

tă. Toţi pacienţii internaţi au fost investigaţi complex pentru confirmarea diagnosticului, precum şi pentru aprecierea gradului de afectare a cordului. Caracterizarea generală a lotului bolnavilor cu artrită reactivă este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

### Caracterizarea generală a lotului de studiu

Indicii		Total (n=43)
Vârsta, ani (M±m)		25,6±0,17
Vârsta medie la debut, ani (M±m)		21,9±0,23
Durata bolii, ani (M±m)		4,1±0,09
Bărbaţi/Femei		1/2
HLA-B27, nr. (%)		23 (53,48)
IFA după Steinbrocker, nr. (%)	Stadiul I	19 (44,18)
	Stadiul II	15 (34,88)
	Stadiul III	9 (20,93)

**Rezultate şi discuţii.** Evaluarea afectărilor sistemice şi, în special, ale cordului a fost efectuată iniţial prin screeningul markerilor de fază acută VSH, PCR şi fibrinogenului. Prezenţa acestora în cantităţi sporite în serul pacienţilor cercetaţi indică o activitate înaltă a procesului inflamator nu doar la nivelul sinovialei articulare, ci şi la nivel cardiac. Astfel, s-a observat că VSH-ul a înregistrat valori înalte la pacienţii cercetaţi 32±0,14 mm/oră, proteina C-reactivă – 48,0±0,12 mg/dl şi fibrinogenul – 4,1±0,3 mmol/l, determinând un grad semnificativ al sindromului inflamator sistemic.

În urma cercetărilor efectuate, la fel, s-au depistat perturbări în statutul imun al pacienţilor cu artrită reactivă la care este prezentă afectarea cardiacă. Datele din literatura de specialitate confirmă faptul că artrita reactivă este o maladie care are atât influenţă directă (prin antigenii microbieni specifici), cât şi indirectă (prin intermediul antigenului HLA-B27) asupra sistemului imun [3, 6, 8, 11]. Trebuie de menţionat că la moment nu se cunoaşte impactul lor asupra afecţiunilor cardiace la aceşti pacienţi. De aceea, apreciind particularităţile afectării cordului, a fost necesar de cercetat parametrii sistemului imun, deoarece, după părerea mai multor savanţi [5, 9], anume aceste modificări sunt responsabile pentru lansarea şi menţinerea procesului inflamator sistemic.

Aşadar, în cadrul artritei reactive s-au înregistrat modificări semnificative în statusul imun, care s-au caracterizat printr-o creştere marcată a limfocitelor citotoxice CD2 (359±23,7), helper CD4 (549,1±21,2) şi a limfocitului B CD22 (624,3±37,9), cu scăderea numărului limfocitelor CD8 (156,2±29,3) şi CD3 (719,2±31,3), ceea ce este caracteristic unui proces autoimun de amploare, datorită căruia, posibil, la aceşti pacienţi a fost afectat cardul.

Aprecierea nivelului de imunoglobuline în sânge

a relevat o creștere sigură a indicilor medii ai IgA și IgG peste valorile fiziologice normale la pacienții cu artrită reactivă și afectare cardiacă, cu un nivel în limitele normei al IgM, ceea ce, după părerea noastră, demonstrează un impact al autoimunității asupra proceselor de atingere viscerală (tabelul 2).

Tabelul 2

**Nivelul IgA, IgG și IgM la pacienții incluși în studiu**

Imunoglobuline	Indicele mediu (M±m)
Nivelul IgA, g/l	4,91±0,9
Nivelul IgG, g/l	19,1±0,29
Nivelul IgM, g/l	2,1±0,08

Cercetarea cordului la acești pacienți a depistat o varietate largă de tulburări de ritm și conducere la 13 pacienți (30,23%), printre care: bloc atrioventricular de gradul I a fost diagnosticat la 4 (9,3%) persoane, la 2 (4,65%) bolnavi – bloc de gradul II. Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate într-o rată foarte mică – doar la 2 (4,65%) pacienți. La 4 (9,3%) bolnavi s-a depistat bloc complet de ram stâng și la 1 (2,32%) – bloc complet de ram drept al fasciculusului Hiss. La 7 (16,27%) pacienți s-a înregistrat bradicardie sinusală, tahicardie sinusală – la 11 (25,58%) persoane, extrasistolie – la 16 (37,2%) (toate fiind supraventriculare) și fibrilație atrială la 1 pacient (tabelul 3). Manifestările clinice asociate cu dereglări de ritm și conducere și care au necesitat tratament s-au observat la 7 pacienți din 43.

Tabelul 3

**Dereglări de ritm și conducere la pacienții cu artrită reactivă, n=43**

Tulburările înregistrate	Nr. pacienți, (%)
Dereglări de ritm și conducere	13 (30,23)
Blocadă atrioventriculară gr. I	4 (9,3)
Blocadă atrioventriculară gr. II	2 (4,65)
Blocadă intraventriculară	2 (4,65)
Bloc complet de ram stâng al fasc. Hiss	4 (9,3)
Bloc complet de ram drept al fasc. Hiss	1 (2,32)
Bradycardie sinusală	7 (16,27)
Tahicardie sinusală	11 (25,58)
Extrasistolie	16 (37,2)
Fibrilație atrială	1 (2,32)

Modificări la nivelul arcului aortei și valvei aortice s-au observat destul de frecvent. Aceste schimbări patologice în formă de îngroșare și/sau dilatare s-au detectat la 24 (55,8%) pacienți. Îngroșarea cuspelor valvei aortice s-a determinat la 19 (44,18%) pacienți, iar îngroșarea cuspelor valvei mitrale – doar în 3 (6,97%) cazuri (tabelul 4).

Tabelul 4

**Afectarea aortei și aparatului valvular conform examenului ecocardiografic (n=43)**

Afecțiuni	Nr. pacienți, (%)
Dilatarea/îngroșarea arcului aortei	24 (55,8%)
Îngroșarea cuspelor valvei aortice	19 (44,18%)
Îngroșarea cuspelor valvei mitrale	3 (6,97%)
Regurgitarea aortică gradele I-II	3 (6,97%)
Regurgitarea aortică gradul III	17 (39,53%)
Regurgitarea mitrală gradele I-II	5 (11,62%)

Astfel, putem constata că pentru afectarea cardiacă din cadrul artritei reactive este mult mai specifică afectarea valvei aortice, comparativ cu cea mitrală, ceea ce coincide cu datele literaturii de specialitate [6, 7, 10, 14]. Însă trebuie de menționat că modificările arcului aortei și ale aparatului valvular la majoritatea pacienților au fost asociate. La majoritatea bolnavilor cu artrită reactivă procesul patologic din aorta și aparatul valvular a decurs asimptomatic și s-a identificat doar la EcoCG-Doppler. Regurgitarea aortică de gradul III hemodinamic semnificativă s-a observat la 17 (39,53%) pacienți, demonstrând o incidență semnificativă, ceea ce corespunde cu datele literaturii de specialitate [9, 11, 12, 14].

**Concluzii.** În urma cercetării afecțiunii cordului la pacienții cu artrită reactivă, s-a evidențiat o legătură strânsă între expresia sindromului imunoinflamator sistemic, a activității bolii și afectării cordului. Astfel, la pacienții cercetați s-au determinat valori semnificativ crescute ale markerilor inflamației acute (VSH, proteina C-reactivă și fibrinogenul), cu o creștere marcată a limfocitelor CD2, CD4 și CD22, cu scăderea numărului limfocitelor CD8 și CD3, dovedind un proces autoimun sistemic. La fel, prin examenul corelațional s-au depistat modificările cardiace specifice apărute pe fundalul acestui proces inflamator sistemic exprimat prin scorul DAREA, care a dovedit specificitate pentru blocul AV gr. I și II, blocul complet de ram stâng al fasc. Hiss, tahicardie sinusală și extrasistolie supraventriculară, dilatarea/îngroșarea arcului aortei, îngroșarea cuspelor valvei aortice și regurgitarea aortică de gradul III. Trebuie însă de menționat că nu s-au determinat careva legături corelative ale scorului DAREA cu afectările valvei mitrale.

**Bibliografie selectivă**

1. Birnbaum J., Bartlett J.G., Gelber A.C. *Clostridium difficile: an under-recognized cause of reactive arthritis?*. In: Clin. Rheumatol. 2008, 27(2), p. 253-255.
2. Carter J.D., Hudson A.P. *Reactive arthritis: clinical aspects and medical management*. In: Rheum. Dis. Clin. North Am. 2009, 35(1), p. 21-44.



3. Carter J.D. *Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment*. In: Infect. Dis. Clin. North Am. 2006, 20(4), p. 827-847.
4. Hajjaj-Hassouni N., Burgos-Vargas R. *Ankylosing spondylitis and reactive arthritis*. In: Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2008, 22(4), p. 709-723.
5. Inman R. *Reactive arthritis and enteropathic arthritis*. In: Primer on the Rheumatic Diseases., 2008, p. 217-221.
6. Inman R.D. *Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors*. In: Adv. Exp. Med. Biol. 2009, 649, p. 300-309.
7. Kuipers J.G., Sibilia J., Bas S., Gaston H., Granfors K., Vischer T.L. et al. *Reactive arthritis*. In: Clin. Rheumatol. 2009, 28(1), p. 11-16.
8. Lee A.T., Hall R.G., Pile K.D.. *Reactive joint symptoms following*. In: J. Rheumatol. 2005, 32(3), p. 524-527.
9. Petersel D.L., Sigal L.H. *Reactive arthritis*. In: Infect. Dis. Clin. North Am. 2005, 19(4), p. 863-883.
10. Reveille J.D., Arnett F.C. *Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management*. In: Am. J. Med. 2005, 118(6), p. 592-603.
11. Rohekar S., Pope J. *Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis*. In: Curr. Opin. Rheumatol. 2009, 21(4), p. 386-390.
12. Rohekar S., Tsui F.W., Tsui H.W., Xi N., Riarh R., Bilotta R. *Symptomatic acute reactive arthritis*. In: J. Rheumatol. 2008, 35(8), p. 1599-1602.
13. Sahin N., Salli A., Enginar A.U., Ugurlu H. *Reactive arthritis following tetanus vaccination: a case report*. In: Mod. Rheumatol. 2009, 19(2), p. 209-211.
14. Sieper J., Braun J. *Problems and advances in the diagnosis of reactive arthritis*. In: J. Rheumatology, 1999, 26, p. 1222-1224.

### Rezumat

Afectările cardiace apar la mai puțin de 10% din pacienții cu artrită reactivă, fiind consecința inflamației rădăcinii aortei și determinând insuficiența aortică, precum și tulburări de conducere atrioventriculară etc., ducând la o semnificativă rată a invalidității, la modificări deseori ireversibile, care perturbă semnificativ calitatea vieții pacienților. În urma cercetării s-a evidențiat o legătură strânsă între expresia sindromului imunoinflamator sistemic, a activității bolii și afectării cordului. La fel, prin examenul corelațional s-au depistat modificările cardiace apărute pe fundalul acestui proces inflamator sistemic, exprimat prin scorul DAREA.

### Summary

Heart disease affects more than 10% of patients with reactive arthritis, inflammation causing a consequence of aortic root and aortic insufficiency and atrioventricular conduction disturbances, etc., which resulting in significant disability rate and induce changes in most cases, with significantly irreversible patients' disrupt quality of life. Our research showed a close link between the expression of immuno-inflammatory syndrome systemic disease activity

and damage of the heart. Similarly, the correlational examination were found specific cardiac changes occurred against the background of this systemic inflammatory process expressed by the score DAREA.

### Резюме

Сердечная патология поражает более 10% пациентов с реактивным артритом и проявляется воспалением корня аорты и аортальной недостаточностью, также вызывая нарушения атриовентрикулярной проводимости и т.д., что приводит к значительному росту показателей инвалидности. Изменения в большинстве случаев необратимы, что существенно нарушает качество жизни пациентов. Наше исследование показало тесную связь между выражением иммуно-воспалительного синдрома системной активности заболевания и повреждением сердца. Кроме того, корреляционный анализ показал специфические изменения сердечной деятельности на фоне этого системного воспалительного процесса.

## ANTIGENII HLA ȘI IMPACTUL LOR ASUPRA EVOLUȚIEI ARTRITEI PSORIAZICE

*Eugeniu Russu*, dr. în med., asist. univ.,  
*Constantin Babiuc*, dr. în med., prof. univ.,  
*Liudmila Gonța* doctorand  
Departamentul Medicină Internă,  
Clinica Medicală Nr. 5, Reumatologie și  
Nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Actualitate.** În pofida denumirii, artrita psoriazică nu este o boală dermatologică, ci una autoimună, care afectează articulațiile, ligamentele, tendoanele, fasciile și care poate să apară chiar și în lipsa compoziției tegumentare, dar, de regulă, reprezintă o asociere a leziunilor cutanate de psoriazis cu afectarea articulațiilor. Actualmente este demonstrată relația dintre artrita psoriazică, psoriazisul cutanat și genele HLA [1, 3]. Moleculilor HLA li se atribuie un rol central în activitatea sistemului imun, deoarece ele fixează fragmentele antigenice (peptidele), pentru a fi transportate limfocitelor [4, 5, 9]. Acest mecanism influențează negativ asupra reacțiilor de apărare ale sistemului imun și poate fi un factor important în dezvoltarea artritei psoriazice [2, 7, 10, 12].

**Material și metode.** Studiul, având în vizer analiza comparativă a particularităților clinice și imunogenetice ale artritei psoriazice, inclusiv în funcție de varianta clinică a bolii și asocierea sau lipsa psoriazisului cutanat, a fost realizat pe un lot de 133



de pacienți, dintre care 103 cu artrită psoriazică și 30 pacienți cu psoriazis tegumentar fără manifestări de artrită. Lotul martor a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase. Cei cu artrită psoriazică au fost divizați în două grupuri, în baza prezenței (76 pacienți) sau absenței psoriazisului tegumentar (27 pacienți).

**Rezultate și discuții.** Cercetările noastre au evidențiat susceptibilitatea genetică a artritei psoriazice manifestată prin prezența frecventă a unui lot fix de antigeni HLA, dintre care cu rata  $F \geq 50$  pentru grupul general de pacienți cu artrită psoriazică au constat din HLA-A2, A3, A5, A8, B8, B11, B15, B17, B27, B32, B62; pentru pacienții din grupul artritei psoriazice asociate cu psoriazis cutanat HLA-B27/B62, B27/B32, B27/B11, A2/A8, B27/A3, B27/A2, A2/A3, A3/B17, B27, A3/A8, A3/B15, A2/A5, B62/B8, B27/B8; pentru bolnavii cu artrită psoriazică fără psoriazis tegumentar – HLA-B27/B62, B27/B32, B27/B11, A2/A8, B27/A3, B27/A2, A2/A3, A3/B17, B27, A3/A8, iar pentru grupul celor cu psoriazis cutanat o rată  $F \geq 50$  au prezentat antigenii HLA-A11, A7, A17, B7, B12, care pentru alte grupuri de pacienți au prezentat rata  $F \geq 30$ , dar  $\leq 50$ . Aceasta înseamnă că există particularități antigenice HLA specifice pentru pacienții cu artrită psoriazică, în comparație cu psoriazisul tegumentar, ce se confirmă și prin reprezentarea grafică de redistribuție a antigenilor HLA pentru ambele loturi (fig. 1). Actualmente există doar două studii din statele sudice ale Europei [2, 6, 8] care au determinat specificitatea antigenilor HLA-A2, HLA-A5 și HLA-A7, ca fiind strict specifice doar psoriazisului cutanat și care se întâlnesc cazuistic la persoanele cu artrită psoriazică, însă restul studiilor [3, 7, 11] din statele sud- și nord-europene confirmă acest fapt și coincid cu studiile noastre.

cutanat sunt specifice alelele antigenilor HLA-B27, HLA-B27/A2 și HLA-B27/A3; pentru varianta interfalangiană distală – HLA-A2/A3, HLA-A2/A5, HLA-A2/A8, oligoarticulară – HLA-B27/A3, HLA-A2/A5, HLA-A3/A8; varianta poliarticulară se asociază cu HLA-B27/B8, HLA-B27/B62, HLA-B27/B11 și cea mutilantă – cu HLA-B27/B8, cu semnificație statistică,  $p < 0,01$  (fig. 2). La examinarea acestor asocieri, în grupul II de pacienți cu artrită psoriazică fără psoriazis cutanat s-au stabilit în general asocieri similare dintre seturile alelelor HLA și varianta clinică, ca și în grupul I, dar cu unele particularități: antigenul HLA-B27 a prezentat o distribuție vastă printre toate variantele clinice ale bolii și nu a fost înalt specific doar formei axiale; s-a prezentat un grad înalt al similitudinii seturilor HLA între varianta interfalangiană distală (HLA-B27/A3, HLA-A3/A8) și oligoarticulară (HLA-B27/A3, HLA-A2/A3) (figura 2).

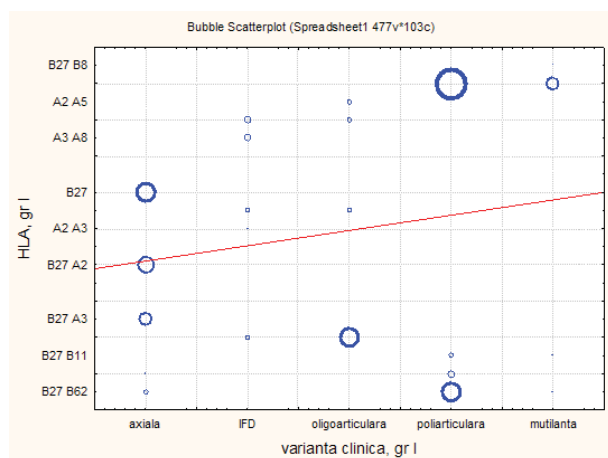


Figura 2. Corelarea asociativă a antigenilor HLA cu variantele clinice ale artritei psoriazice,  $p < 0,01$ .

Astfel, s-a constatat că pentru varianta axială a artritei psoriazice în cazul asocierii cu psoriazisul

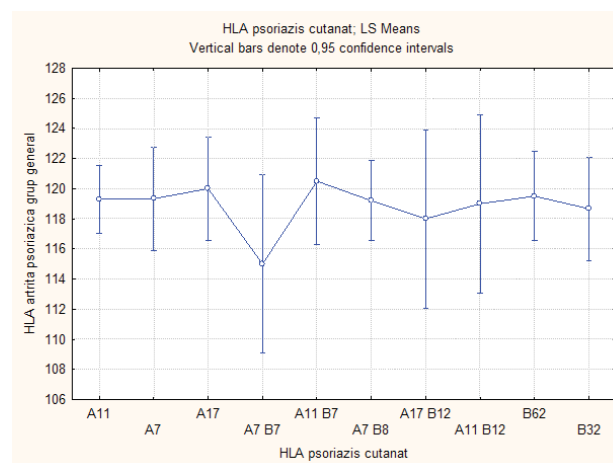
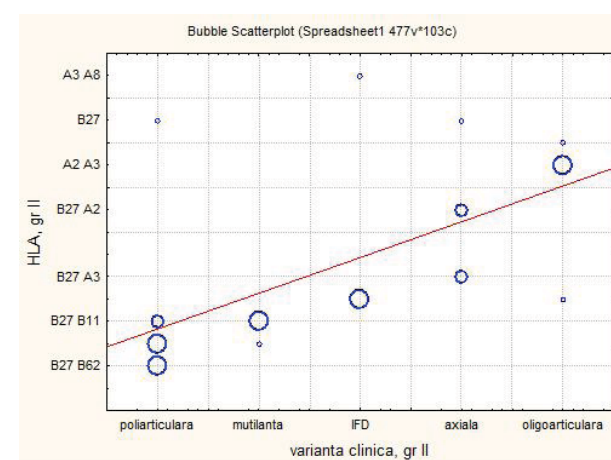


Figura 1. Corelarea factorială a antigenilor HLA între grupurile pacienților,  $p > 0,05$ .



De asemenea, s-a observat o asocierie specifică a alelelor HLA între variantele clinice poliarticulară și mutilantă. În ambele grupuri de pacienți, pen-

tru aceste variante clinice au fost specifici antigenii HLA-B27/B8, HLA-B27/B62, HLA-B27B11, confirmând părerea unor autori [3, 7, 10, 11] că varianta mutilantă reprezintă starea finală a evoluției variantei poliarticulare agresive. În grupul I de pacienți s-au depistat câteva corelări asociative de antigeni HLA cu activitatea înaltă a bolii caracterizată prin valori înalte ale indicelui DAS28 cu semnificație statistică majoră ( $p < 0,0001$ ). Aceste dependențe corelative sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1

**Corelarea factorială a antigenilor HLA cu valoarea indicelui DAS28 ( $p < 0,0001$ ) în grupul pacienților cu artrită psoriazică**

	<i>DAS28</i> $\geq 5,0$ și $< 6,0$	<i>DAS28</i> $\geq 6,0$
gr. I	HLA-B27/B32; -A3/A8	HLA-B27/B62; -B11; -B8; -B62
gr. II	HLA-B27; -A3/A8	HLA-B27/B62; -B27/B32; -B27/B11

Rezultatele obținute relevă rolul anumitor alele ale sistemului HLA în patogenia artritei psoriazice, care sunt parțial concordante cu rezultatele altor studii [1, 5, 8]. Aceasta se lămurește prin faptul că particularitățile seturilor antigenilor HLA depind de mai mulți factori: rasa persoanei, expresia genetică geografică etc. [6, 9, 10, 11]. Rezultate similare au obținut mai mulți autori [4, 9, 12], cu toate că în unele lucrări gama particularităților sistemului HLA este mai largă, dar nu s-au semnalat varietăți în baza formelor clinice ale artritei psoriazice. Există studii [5, 7, 11] care demonstrează că prezența HLA-B27 în varianta axială a artritei psoriazice se asociază cu evoluția recidivantă a bolii; în forma poliarticulară – se înregistrează asociere cu HLA-B32 și HLA-B62 și prezența foarte mică de HLA-B11; varianta oligoarticulară ar mai avea o asociere cu HLA-A2, HLA-A3, HLA-A8 și HLA-B17, ceea ce s-a confirmat și în studiul nostru.

Pe lângă aceasta, au fost determinate așa-numitele alele HLA artritogene în artrita psoriazică pentru populația Republicii Moldova: HLA-B27, -B11, -B8, -A2, -A3, -A5, -A8, HLA-B32 și -B62. Totuși, nu s-au depistat diferențe semnificative între ambele grupuri în variantele antigenilor HLA, dar s-a înregistrat ponderea diferită a lor în funcție de asocierea cu psoriazis cutanat și varianta clinică a artritei psoriazice.

De remarcat că nu există o corelare între nivelul limfocitelor T CD3 și antigenii HLA, dar seturile alelelor HLA la pacienții din grupul I adesea induc proliferarea limfocitelor T CD4 (posibil din cauza asocierii mai frecvente a seturilor benigne), cu scăderea numărului limfocitelor T CD8, iar la pacienții

din grupul II s-a înregistrat proliferarea limfocitelor T CD8 (drept cauză poate servi asocierea mai frecventă a alelelor HLA de agresivitate), cu scăderea secundară a numărului limfocitelor T CD4.

Examenul corelațional asociativ al manifestărilor extraarticulare cu antigenii HLA a demonstrat conjugarea strânsă a afectărilor sistemice cu antigenul HLA-B27, care a fost depistat în toate cazurile de atingeri viscerale, fiind asociat și cu alte determinante genetice. Astfel, insuficiența valvei aortice a corelat cu antigenii HLA-B27 și HLA-B27/B8, iar uveita anterioară cu HLA-B27, HLA-B27/B8 și HLA-B27/B11. Concomitent cu determinanta HLA-B27 pură a corelat limfadenopatia, însă ultima a prezentat o asociere pronunțată cu antigenul HLA-B27/B8, posibil din cauza determinantei HLA-B8 care, după părerea autorilor [2, 4, 9], induce sinteza excesivă de imunoglobuline, soldată cu hiperplazia ganglionilor limfatici. Afectarea renală prin proteinurie s-a asociat cu HLA-B27/B62 și HLA-B27/B8, iar hematuria - cu HLA-B27/62 și, într-un grad minim, cu HLA-B27/B8 și HLA-B27/B11. Limfadenopatia, ca și proteinuria, s-a asociat maximal cu HLA-B27/B62 și HLA-B27/B8, dar și cu o rată mică de HLA-B27/B32. Menționăm că toți antigenii HLA care s-au asociat corelativ cu manifestările extraarticulare au prezentat conjugare cu valori înalte ale indicilor activității artritei psoriazice, cu modificări severe în statusul imun celular și cel umoral.

**Concluzii.** În baza rezultatelor obținute de noi în ce privește rolul antigenilor HLA și influența lor asupra procesului inflamator distructiv articular în artrita psoriazică, am constatat că organismul uman are o anumită susceptibilitate genetică (prezența antigenilor HLA) și, probabil, la intervenția unui factor de mediu ar fi capabil să declanșeze un mecanism autoimun de diferită intensitate, manifestat printr-un dezechilibru al celulelor imunocompetente (deficiența de T-supresori, reducerea coeficientului T-helperi/T-supresori și creșterea concentrației IgG, IgA și a complexelor imune circulante în sângele pacienților cu artrită psoriazică), mecanisme ce stau la baza declanșării și întreținerii activității artritei psoriazice.

Astfel, pentru pacienții cu artrită psoriazică au fost caracteristici un șir vast de antigeni ai complexului major de histocompatibilitate, cum sunt: HLA-A2, -A3, -A5, -A8, -B8, -B11, -B15, -B17, -B27, -B32, -B62. S-a depistat același set de antigeni HLA în cazul variantelor oligoarticulară și interfalangiană ale artritei psoriazice, care a fost compus din HLA-A2, -A3, -A5, -A8, -B27. Probabil, prin aceasta se poate explica similitudinea gradului de manifestare a perturbărilor imunopatologice în aceste două variante clinice, dar cu diferită expresie clinică. Pentru vari-

antele poliarticulară și mutilantă au fost specifici antigenii HLA-B8, -B11, -B27 -B32 și, în special pentru cea poliarticulară, HLA-B62. Asemănarea acestor două variante clinice s-a prezentat și în manifestările tabloului clinic și imunopatologic, varianta mutilantă căpătând însă o expresie mai severă și cu tendință agresivă spre destrucțiuni. În varianta axială la toți pacienții s-a depistat HLA-B27 și cu pondere mică HLA-A2 și -A3. Aceste date ne permit să formulăm ipoteza că antigenii HLA-B8, -B11, -B27 -B32 și -B62 sunt potențial agresivi și corelează cu apariția manifestărilor extraarticulare severe, iar HLA-A2, -A3, -A5, -A8 – potențial protectori și nu s-au asociat cu manifestări sistemice. Pe lângă aceasta, au fost determinate așa-numitele alele HLA artrigene în artrita psoriazică pentru populația Republicii Moldova: HLA-B27, -B11, -B8, -A2, -A3, -A5, -A8, HLA-B32 și -B62, care pot provoca debutul maladiei și determina progresia ei clinică, în corespundere cu modificările imunopatologice și seturile genice.

#### Bibliografie selectivă

1. Reich K., Krüger K. *Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany*. In: Br. J. Dermatol., 2009, 160(5), p. 1040-1047.
2. Guttman-Yassky E., Krueger J.G. *Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research*. In: Br. J. Dermatol., 2007, 157(6), p. 1103-1115.
3. Fitzgerald O., Winchester R. *Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy*. In: Arthritis. Res. Ther. 2009, 11(1), p. 214.
4. Gladman D.D. *Psoriatic arthritis*. In: Dermatol. Ther. 2009, 22(1), p. 40-55.
5. Taylor W., Gladman D. *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. In: Arthritis Rheum. 2006, 54(8), p. 2665-2673.
6. Nograles K.E., Brasington R.D., Bowcock A.M. *New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis*. In: Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2009, 5(2), p. 83-91.
7. Duffin K.C., Chandran V., Gladman D.D., Krueger G.G., Elder J.T., Rahman P. *Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction*. In: J. Rheumatol. 2008, 35(7), p. 1449-53.
8. Chandran V., Schentag C.T., Brockbank J.E., Pellett F.J., Shanmugarajah S., Toloza S.M., et al. *Familial aggregation of psoriatic arthritis*. In: Ann. Rheum. Dis. 2009, 68(5), p. 664-667.
9. Choy E. T. *cells in psoriatic arthritis*. In: Curr. Rheumatol. Rep. 2007, 9(6), p. 437-441.
10. Nickoloff B.J., Nestle F.O. *Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities*. In: J. Clin. Invest. 2004, 113(12), p. 1664-1675.
11. Wilson F.C., Icen M., Crowson C.S., McEvoy M.T., Gabriel S.E., Kremers H.M. *Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study*. In: J. Rheumatol. 2009, 36(2), p. 361-367.

12. Buckley C., Cavill C., Taylor G., Kay H., Waldron N., Korendowych E. et al. *Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK*. In: J. Rheumatol. 2010, 37(10), p. 2141-2144.

#### Rezumat

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, asociată sau nu cu psoriazisul, și este un tablou clinic eterogen, exprimat prin diferite manifestări. Studiul a dovedit o asociere puternică între HLA-antigeni (B7, B17, B27, B37, A2, A3, A7, A29) cu artrita psoriazică. Drept factori semnificativi de prognostic pentru pacienții cu formele poliarticulară și axială ale bolii și evoluție agresivă au fost identificați antigenii HLA-B27, B11, B37, B69.

#### Summary

Psoriatic arthritis is an inflammatory joint disease associated or no with psoriasis and presents a heterogeneous clinical pattern. There were several strong association between HLA-antigens (B7, B17, B27, B37, A2, A3, A7, A29) and psoriatic arthritis. The strongest predictive factors among patients with polyarthritis and axial disease of psoriatic arthritis for an aggressive disease were HLA-B27, B11, B37, B69 with a significant linkage.

#### Резюме

Псориазический артрит – это воспалительное заболевание суставов, связанное или нет с псориазом, и представляет собой гетерогенную клиническую картину. В результате исследования была доказана прочная связь между HLA-антигенами (B7, B17, B27, B37, A2, A3, A7, A29) и псориазическим артритом. Значимыми прогностическими факторами для больных с полиартрикулярной и осевой формами болезни псориазического артрита и агрессивного течения заболевания были выявлены антигены HLA-B27, B11, B37, B69.

## EFICACITATEA TRATAMENTULUI DE FOND ÎN SPONDILOARTRITA ANCHILOZANTĂ LA FEMEI

*Oxana Sârbu*, doctorand  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Actualitatea temei.** Spondiloartrita anchilozantă (SA) este o afecțiune cronică inflamatorie de etiologie necunoscută. Tratamentul (SA) rămâne în majoritatea cazurilor o problemă importantă. Scopul de bază al tratamentului acestei afecțiuni este nu doar de a scădea intensitatea simptomelor, ci și de a stopa progresarea bolii. Algoritmul de tratament este diferit, în funcție de activitatea bolii, de evoluție și insuficiența funcției articulare. Printre factorii care ar avea un efect nefavorabil asupra evoluției bolii sunt vârsta, varianta clinică de debut al spondiloartritei anchilozante, rapiditatea dezvoltării modificărilor clinice



și radiologice ale coloanei vertebrale și insuficiența funcției articulare în primii 10 ani de boală, prezența antigenului HLA-B27, eficacitatea și tolerabilitatea tratamentului.

În cadrul spondiloartritei anchilozante este greu de început tratamentul timpuriu din cauza diagnosticului întârziat la bărbați cu aproximativ 8,4 ani, iar la femei – 9,8 ani de la debutul bolii, acest fapt fiind legat de o serie de factori subiectivi și obiectivi.

Criteriile modificate New-York, folosite până în prezent pentru diagnosticul spondiloartritei anchilozante, nu permit un diagnostic timpuriu, deoarece criteriul obligatoriu de prezență a sacroileitei radiologice poate lipsi mult timp. Pentru diagnosticarea timpurie este necesară cunoașterea particularităților simptomelor clinice ale afectării coloanei vertebrale și articulațiilor periferice, abilitatea analizei schimbărilor din articulațiile sacroiliace, precum și efectuarea rezonanței magnetice nucleare ale articulațiilor sacroiliace, ceea ce ar putea permite stabilirea unui diagnostic timpuriu și inițierea tratamentului pentru reducerea activității bolii și stoparea progresiei modificărilor radiologice și funcționale.

În general, terapia SA constă în asocierea terapiei medicamentoase [antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), droguri antireumatice modificatoare de boală (DMARDs)], asociate cu tratamente igienodietetice, fizio-kinetobalneoterapice, unele produse terapeutice alternative, cu rezultate discutabile (antimalarice de sinteză, săruri de aur, d-penicilamină, azathioprină, ciclofosamidă, salazopirină, mesalazină ș.a.) și terapia ortopedo-chirurgicală.

Corticosteroizii, deși nu au dovedit o eficiență deosebită în terapia SA, pot fi recomandați în utilizarea locală sau sistemică, pentru pacienții cu rezultate nesatisfăcătoare ca urmare a utilizării celorlalte categorii de medicamente.

Bifosfanații pot fi utili în terapia SA, prin eficacitatea lor în reducerea procesului inflamator din țesutul osos.

Terapia biologică a dovedit o eficiență deosebită în direcția ameliorării entezopatiei, a durerii spinale și a redorii matinale.

Fiziokinetobalneoterapia presupune un program complex de tratament al SA, care include factori fizici naturali și electrici de mișcare coordonată și supravegheată, pe termen lung, complementară farmacoterapiei.

Terapia ortopedo-chirurgicală poate interveni, cu o anumită eficiență, pentru a trata și corecta diformitățile, subluxațiile, fracturile, dislocările, stenozele înregistrate la diferite segmente ale coloanei vertebrale. De asemenea, se vor putea realiza intervenții la nivelul articulației coxofemorale, deseori anchilozate.

Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) se înscriu printre grupurile de medicamente mai frecvent utilizate în tratamentul spondiloartritei anchilozante demonstrând un efect foarte bun (Dougados, 1995) [3]. Preocupările pentru a reduce riscurile, uneori severe, la nivel gastrointestinal au condus la obținerea unor noi produse care, deși fără a avea efecte antiinflamatorii superioare, pot reduce mult riscul reacțiilor adverse la nivel gastrointestinal. Este vorba de grupul Coxibi–Cox-2 (inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2), reprezentați, printre alții, de rofecoxib și celecoxib.

Pentru pacienții refractari sau intoleranți la AINS sunt folosite cu succes droguri antireumatice modificatoare de boală (DMARDs). Sulfasalazina este pe larg utilizată în tratamentul artritei reumatoide și spondiloartritei anchilozante, fiind cel mai folosit DMARD, eficacitatea preparatului rămânând totuși neclară.

S-a efectuat o metaanaliză a cinci trialuri randomizate, care au inclus 272 de pacienți, concluzionând că sulfasalazina scade semnificativ durerea și redoarea matinală comparativ cu placebo (Dougados, 1995; Clegg, 1996; 1999) [1, 2, 3]. Totodată, la administrarea sulfasalazinei au fost constatate o serie largă de reacții adverse: grețuri, vomă, anorexie, dereglări gastrointestinale, reacții cutanate (Moreland 2001) [8]. Scopul studiului nostru a fost evaluarea eficacității sulfasalazinei și AINS în tratamentul SA la femei.

**Material și metode.** Am efectuat o analiză a unui lot de 50 de paciente cu diagnosticul stabilit de spondiloartrită anchilozantă, conform criteriilor New York, vârsta între 18 și 60 de ani, durata medie a bolii –  $7,2 \pm 0,3$  ani. Lotul a fost despărțit în două subgrupuri a câte 25 de paciente comparabile după vârstă, durata și activitatea bolii. Primul grup de paciente au administrat sulfasalazină 2g/zi timp de șase luni împreună cu AINS (indometacină 25 mg de 3 ori pe zi) și fizioproceduri, iar al doilea grup – AINS (indometacină 25 mg de 3 ori pe zi) periodic în cursuri, fizioproceduri. Răspunsul clinic și cel funcțional au fost evaluate cu ajutorul scorurilor: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) și Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), evoluția paraclinică cu markerii inflamației: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH – mm/h), fibrinogenului (FBR – mg/l) și proteinei C reactive (PCR – u/l).

**Rezultate.** Conform rezultatelor obținute, 20 de pacienți (80%) din grupul care a folosit sulfasalazină împreună cu AINS și fizioproceduri se aflau în remisiune după tratament, cu BASDAI < 4, cu un indice BASFI inițial 5,63 vs BASFI final 3,72. Valoarea medie a VSH a scăzut de la 41 mm/h la inițiere la



7 mm/h. Valoarea medie a FBR s-a redus de la 5,71 mg/l la inițiere la 2,76 mg/l. Valoarea medie PCR s-a diminuat de la 52,29 u/l la 7,62 u/l.

Concomitent, în grupul pacienților care au utilizat sulfasalazină s-au constatat mai multe reacții adverse, grețuri, anorexie ușoară, apariția unor pustule tegumentare, care însă au dispărut după scăderea dozei. La o singură pacientă a fost întrerupt tratamentul din cauza apariției unor reacții severe, manifestate prin: erupții cutanate, dureri abdominale ușoare, greață și vomă.

Pacienții tratați doar cu AINS și fizioterapii au rămas activi de-a lungul celor șase luni de urmărire (BASDAI inițial 4,47 și BASDAI final 4,37), dar fără o ameliorare semnificativă a statusului funcțional (BASFI inițial 5,24 vs BASFI final 4,72). Valoarea medie a VSH a scăzut de la 49 mm/h la inițiere la 17 mm/h la final. Valoarea medie a FBR s-a redus de la 5,11 mg/l la inițiere la 3,76 mg/l. Valoarea medie PCR s-a diminuat de la 48,19 mg/l la inițiere la 9,32 mg/l la final.

**Concluzii.** Tratamentul continuu cu AINS și fizioterapii nu controlează bine activitatea bolii, reflectată prin menținerea scorurilor BASDAI la valori înalte, și nu contribuie la ameliorarea evidentă a statusului funcțional al pacienților cu SA, influențând într-o măsură mai mică indicii inflamației.

Sulfasalazina administrată concomitant cu AINS și fizioterapii bolnavilor cu SA produce: îmbunătățirea scorurilor de activitate și funcționalitate într-o măsură mai mare, scăderea BASDAI, paralel are loc reducerea mai semnificativă a indicilor inflamației, comparativ cu AINS combinate cu fizioterapii.

Chiar dacă tratamentul combinat cu sulfasalazină a demonstrat rezultate mai bune comparativ cu tratamentul cu AINS și fizioterapii, reacțiile adverse care pot apărea în timpul terapiei duc la scăderea dozei preparatului, necompliance din partea pacientului sau chiar renunțarea la tratament.

#### Bibliografie selectivă

1. Clegg D.O., Reda D.J., Weisman M.H., Blackburn W.D., Cush J.J., Cannon G.W., et al. *Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis*: a Department of Veterans Affairs Cooperative Group. In: *Arthritis & Rheumatism*, 1996, p. 2004–2012.
2. Clegg D.O., Reda D.J., Adebaitf M. *Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies*: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. In: *Arthritis & Rheumatism*, 1999, p. 2325–2329.
3. Dougados M., van der Linder S., Leirisalo-Repo M., Huitfeldt B., Juhlin R., Zeidler H. et al. *Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy*. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2002, p. 618–627.
4. Garcia J. *Seronegative spondyloarthropathies: radiologic features*. In: *Schweiz. Med. Wschr.*, 1990, v. 120, № 18, p. 649–658.
5. Goodmen C.E., Lange R.K., Waxman J. et al. *Ankylosing spondylitis in women*. In: *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1980, v. 61, p. 161–170.
6. Granfors K. *Environmental factors*. In: *Rev. Esp. Rheum.*, 1993, v. 20, Suppl. 1, p. 280–281.
7. Jimenez-Balderas F., Mintz G. *Ankylosing spondylitis. Clinical course in women and men*. In: *J. Rheumatology*, 1993, №20, p. 2069–2072.
8. Moreland L.W., Russell A.S., Paulus H.E. *Management of rheumatoid arthritis: the historical context*. In: *Journal of Rheumatology*, 2001, p. 1430–1452.
9. Scott D.J.I., Ring E.F., Bacon P.A. *Problems in the assessment of disease activity in ankylosing spondylitis*. In: *Rheum. Rehabil.*, 1981, v. 20, p. 74–80.
10. Șușuțeanu Șt., Suta M. *Actualități în spondilita anchilozantă și în artritele reactive*. Editura Commandor, București, 2000.
11. Will R., Callin A., Kirwar J. *Increasing age at presentation for patients with AS*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, v. 51, №3, p. 340–342.

#### Rezumat

Spondiloartrita anchilozantă (SA) este o afecțiune cronică inflamatorie de etiologie necunoscută. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) se înscriu printre grupurile de medicamente mai frecvent utilizate în tratamentul spondiloartritei anchilozante, demonstrând un efect foarte bun. Pentru pacienții refractari sau intoleranți la AINS sunt folosite cu succes droguri antireumatice modificatoare de boală (DMARDs). Sulfasalazina este pe larg folosită în tratamentul artritei reumatoide și spondiloartritei anchilozante, fiind cel mai utilizat DMARD, eficacitatea rămânând totuși neclară. Scopul studiului nostru a fost evaluarea eficacității sulfasalazinei și AINS în tratamentul SA la femei.

#### Summary

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of unknown cause. Non-steroidal inflammatory drugs have been the main treatment for AS and they have been shown to dramatically relieve the symptoms in some patients. For patients refractory or intolerant to NSAIDs, the disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Sulfasalazine has been used in rheumatoid arthritis and AS for decades. It is the best studied DMARD used in AS, but its efficacy remains unclear. The aim of our study was to evaluate the efficacy of sulfasalazine and NSAIDs for the treatment in women with AS.

#### Резюме

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – одно из хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата неясной этиологии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) одни из самых используемых лекарств для лечения

АС с хорошим эффектом у большинства пациентов. Пациентам рефрактарным к НПВП или с побочными действиями назначают базисную терапию (DMARD). Сульфасалазин широко используется в лечении ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилоартрита и является самым широко используемым базисным препаратом, но ещё с не совсем ясной эффективностью. Цель нашего исследования – определить эффективность сульфасалазина и НПВП в лечении АС у женщин.

## EVALUĂRI CLINICE ȘI IMAGISTICE LA ETAPE TIMPURIILE SPONDILARTRITELOR SERONEGATIVE

*Inga Bodrug* d.ș.m; *Serghei Popa* d.ș.m, conf. univ; *Constantin Babiuc* d.ș.m, prof. univ; *Nadejda Ganea*  
IMSP Spitalul Clinic Republican,  
secția reumatologie

**Introducere.** Conceptul de *spondilartrite seronegative* include: spondilartrita anchilozantă (SA), artrita psoriazică (APs), artrita reactivă (ARe), spondilartrita în cadrul maladiilor inflamatorii intestinale. În cazul pacienților cu manifestări clinice tipice pentru o condiție respectivă, dar care nu îndeplinesc criteriile unui anumit subtip, se utilizează termenul de *spondilartrită nediferențiată* [1, 2].

Prin prisma practicii reumatologice ordinare, concomitent cu evoluția continuă a cercetărilor clinice din ultimele două decenii, la pacienții suferinzi de aceste maladii au fost reliefate trăsături caracteristice prioritare, atât pentru o prezentare axială, cât și pentru una periferică. Referitor la patternul axial, recent (2009). Societatea Internațională de Evaluare a Spondilartritelor (ASAS) a elaborat și validat noi criterii de clasificare, ce se extind și asupra pacienților cu manifestări de sacroileită radiografic neconfirmate, fiind evidentă limitarea aplicării criteriilor de la New York, modificate la etapele timpurii ale spondilartritelor [4, 5].

Următoarele cercetări ale grupului științific ASAS (2011) au continuat spre elaborarea unui concept predominant de implicare a scheletonului periferic vis-a-vis de criteriile Amor și cele elaborate de Grupul European de Studii pentru Spondilartrite (ESSG). Ambele au fost generate în anii '90 ai sec. XX, fără a menționa în mod special acest aspect clinic al spondilartritelor. Astfel, criteriile noi de clasificare ale grupului de studiu ASAS cu referire la implicarea peri-

ferică au fost elaborate pentru manifestările articulare periferice, entezite și dactilite [3].

Urmărind tendința evenimentelor științifice, dar reieșind și din experiența și observațiile proprii, am fost interesați să desfășurăm o cercetare clinico-instrumentală a unui grup de pacienți cu diferite forme de spondilartrite, cu scopul de a evidenția unele aspecte clinice și paraclinice în evaluarea acestor maladii la etapele timpurii.

**Materiale și metode.** A fost cercetat un lot de 58 de pacienți cu spondilartrite seronegative, dintre care 17 aveau artrită psoriazică, 13 – spondilartrită anchilozantă, 20 – artrită reactivă și 8 – spondilartrită nediferențiată. Pacienții respectivi, care întruneau criteriile de clasificare ASAS (2009) a spondilartritelor axiale, au fost spitalizați în secția de reumatologie a Spitalului Clinic Republican în perioada 2009-2011. Evaluarea axială a fost efectuată prin intermediul radiografiei articulațiilor sacroiliace și a altor segmente ale coloanei vertebrale la toți pacienții incluși în studiu, în conformitate cu criteriile modificate de la New York.

Examenul prin rezonanță magnetică nucleară al sacroiliacelor a fost efectuat doar la 17 pacienți (8 cu spondilartrită nediferențiată și 9 cu spondilartrită anchilozantă). Activitatea bolii și diapazonul dizabilităților funcționale au fost estimate conform scorurilor BASDAI și BASFI. Artritele periferice, entezitele și dactilitele au fost evaluate clinic: afectarea articulară s-a efectuat respectiv numărătoarei ACR pentru 78/76 de articulații dureroase și tumefiate; entezitele au fost apreciate după scorul Mander; prezența dactilitei a fost de asemenea documentată. Adițional s-a luat în considerație și alte trăsături clinice, cum ar fi: dureri spinale joase de geneză inflamatorie în trecut, antecedente clinice de uveite, psoriazis, infecții gastrointestinale și urogenitale precedente debutului bolii. Proteina C-reativă și testul latex au fost determinate mandatoriu. O metodă specială de examinare în studiul nostru a fost scintigrafia osoasă, efectuată în secția de medicină nucleară la gama-camera „DIACAM – SIEMENS” cu RF-99 mTc în regim Whole body.

**Rezultate.** Pacienții incluși în studiu aveau vârsta medie de 34.2 ani. Au predominat bărbații (58.6%). Durata medie a bolii în grupul pacienților cu spondilartrită anchilozantă a fost 76 de luni, la pacienții cu artrită psoriazică – 31 de luni, la acei cu artrită reactivă – 11 luni, iar spondilartritele nediferențiate în medie constituiau 16 luni. Reieșind din datele anamnestice expuse de către pacienți, am determinat că spondilartritele seronegative au debutat mai frecvent prin manifestări concomitente (afectări axiale și periferice) la 32 (58.6%) pacienți, implicarea axială

p < 0.05

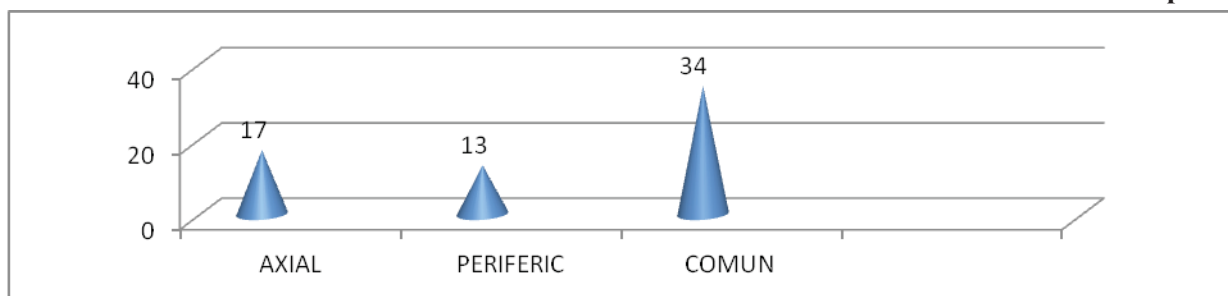


Figura 1. Prezentare clinică în debut

primară (exprimată adesea prin durere lombară joasă, cu impact major în orele matinale) fiind atestată doar la 17 (29.3%), versus cea periferică (mai mult prin atingere periarticulară) – în 13 (22.4%) cazuri (figura 1).

Etapă următoare a constat în examinarea pacienților și a fost obiectivizată prin instrumentele de evaluare clinică.

Tabelul 1

**Caracteristica parametrilor clinici evaluați instrumental**

Instrumentele de evaluare clinică	Intervalele variaționale		Valorile medii M±m
	Valorile minimale	Valorile maximale	
<b>Evaluarea metrologică</b> BASMI (puncte)	2	10	7.8±0.1
<b>Redoare matinală</b> Durata (minute)	0	120	30.5±3.7
<b>Evaluarea entezopatiilor</b> Mander (puncte)	0	66	17.0±0.4
<b>Evaluarea activității bolii în articulațiile periferice</b>			
NAD (puncte)	2	26	11.5±1.1
NAT (puncte)	0	20	5.3±0.4
<b>Evaluarea bolii în articulațiile axiale</b>			
BASDAI	4.5	8.4	7.8±0.1
BASFI	3.2	7.4	6.8±0.4

Scorul metrologic de evaluare a spondilartritelor (BASMI) a prezentat o valoare medie de 7.8 puncte, fiind influențat prioritar de reducerea flexiei lombare laterale și celei anterioare, mai puțin de distanța redusă de la tragus până la perete și cea intermaleolară, ce s-au apreciat la majoritatea pacienților cu spondilartrită anchilozantă. Durata redoarei matinale, de asemenea, s-a menținut în limitele unor valori medii de 30 de minute în grupul respectiv. Scorul entezic

Mander a variat pe un diapazon larg în toate grupurile de pacienți, valoarea medie a căruia a fost de 17 puncte. Numărul articulațiilor dureroase în medie a constituit 11, iar pentru cele tumefiate – 5.3. Activitatea bolii conform BASDAI a fost estimată în medie prin valori înalte – de 7.8 puncte, date influențate preponderant de pacienții cu spondilartrită anchilozantă și cea nediferențiată, mai puțin de artrita psoriazică și cea reactivă. Dizabilitățile funcționale, apreciate prin chestionarul BASFI la bolnavii din toate grupurile au fost influențate în măsură mare de activitatea bolii (în 82.4% cazuri), mai puțin de modificările radiologice (în 46.5%), date obținute prin metoda statistică de regresie multifactorială.

Cercetările ulterioare au fost axate pe investigațiile imagistice. Au fost analizate radiografiile articulațiilor sacroiliace, scanarea prin rezonanță magnetică nucleară a sacroiliacelor și rezultatele scintigrafiei osoase în regim whole body.

Tabelul 2

**Evaluări imagistice la pacienții din studiul (n = 58)**

Parametrii evaluați	Pacienți cu spondilartrite n = 58	Pacienți cu spondilartrite,%
<b>Afectare axială la prezentare</b>	52	89.6
Radiografic sacroiliită (≥ gradul 2 bilateral, ≥3 unilateral)	34	58.6
La RMN	17	29.3
Scintigrafic	52	89.6
<b>Artrită periferică la prezentare</b>	56	96.5
Radiografic	22	37.9
Scintigrafic	56	96.5

Clinica durerilor spinale inflamatorii a fost confirmată la 52 de pacienți prin sacroiliită la examenul radiologic în 58.6% cazuri, iar scintigrafia osoasă a fost relevantă în 89.6% cazuri. Rezonanța magnetică nucleară a articulațiilor sacroiliace a fost efectuată la 17 (29.3%) pacienți la care au survenit dificultăți de diagnostic diferențial. Artritele periferice, entezitele



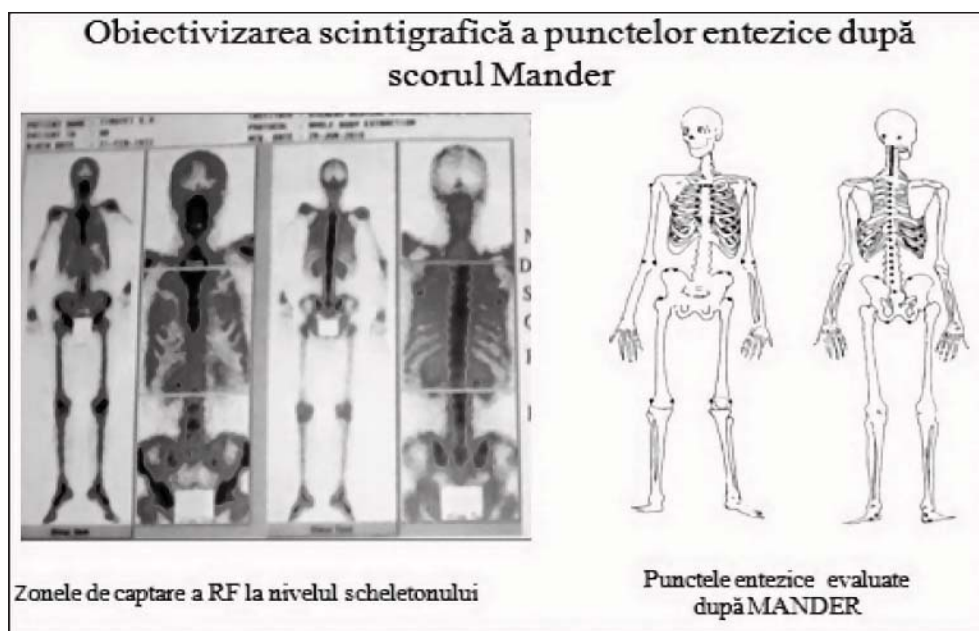


Figura 2.

și dactilitele au fost obiectivate radiologic în 37.9% cazuri, iar scintigrafic – la 96.5% de pacienți. Astfel, am constatat – atât în plan clinic, cât și paraclinic – ponderea manifestărilor periferice la debutul maladiilor prin monoartrită la 29.2% pacienți, oligoartrita s-a întâlnit la 36.2%, poliartrita – în 20.5% cazuri, implicarea asimetrică, preponderant în membrele inferioare fiind predominantă. Entezitele au fost prezente în 89.4% cazuri, dactilitele fiind atestate la 34% de pacienți. Am determinat că atât manifestările axiale, cât și cele articulare periferice, dar și periartritele au fost determinate cel mai frecvent și mai complex prin scanarea scintigrafică osoasă. Acest fapt ne-a motivat să analizăm corelația gradului de obiectivizare a tuturor manifestărilor clinice vis-à-vis de scintigrafia osoasă. Am constatat o corelație slabă cu dactilitele (valorile coeficientului  $r$  plasate între 0.0 și 0.3 sec), medie cu sacroiliita și artrita periferică ( $r$  fiind plasat între 0.3 și 0.7 sec) și corelație puternică cu entezitele – valoarea  $r$  au depășit 0.7 sec.

Pentru a vizualiza mai detaliat aceste evenimente am suprapus în figura 2 imaginea scintigrafică a unui pacient din lotul de studiu și poziționarea punctelor entezice dureroase conform scorului Mander.

**Discuții.** O serie de publicații actuale, consacrate spondilartritelor seronegative, au subliniat faptul că entezitele reprezintă trăsătura clinică și patofiziologică fundamentală a acestor maladii [8]. Datele respective au fost obținute prin diferite tehnici imagistice de examinare a aparatului locomotor [4, 5]. Aceasta a condus la necesitatea de a elabora noi criterii de clasificare de către grupul de lucru ASAS, pentru a evidenția varietatea clinică de prezentare a spondilartritelor seronegative atât la etapele timpu-

rii, cât și pe parcurs [3]. Prin intermediul studiului nostru am intenționat să reflectăm gradul de obiectivizare clinică cu ajutorul radiografiei planice, rezonanței magnetice nucleare și al scintigrafiei osoase. Am optat, în mod special, pentru scintigrafia osoasă, bazându-ne pe complexitatea de examinare a acestei metode imagistice în planul manifestărilor musculoscheletale.

### Concluzii

1. Spondilartritele seronegative au o prezentare clinică atât axială, cât și periferică în debut, frecvent fiind asociate între ele. Astfel, este necesar un plan complex de examinări clinico-imagistice.
2. Manifestările axiale (sacroiliitele) și cele periferice (dactilitele, entezitele și artritele) au fost mai puțin evidențiate radiografic comparativ cu imaginea scintigrafică osoasă, care a exteriorizat zonele de inflamație activă prin acumularea de RF.
3. Obiectivizarea periartritelor prin scintigrafia osoasă constituie o metodă utilă de diagnostic la debutul spondilartritelor seronegative.

### Bibliografie selectivă

1. Amor B., Dougados M., Mijiyawa M. *Criteria of the classification of spondylarthropathies*. In: Rev. Rhum., Mal. Osteoartic., 1990, (57), p. 85–89.
2. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R., Huitfeldt B., Amor B., Calin A., et al. *The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification spondyloarthritis*. In: Arthritis Rheum., 1991, 34, p. 1218-1227.
3. Rudwaleit M., van der Heijde D., et al. *The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general*. In: Ann. Rheum., 2011, 70, p. 25–31.



4. Rudwaleit M., Landewé R., van der Heijde D., et al. *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal*. In: *Ann. Rheum.*, 2009, 68, p. 770-776.

5. Rudwaleit M., et al. *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection*. In: *Ann. Rheum.*, 2009, 68, p. 777-783.

6. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., et al. *The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis*. In: *Ann. Rheum.*, 2009, 68, p. 1-44.

7. Mander M., et al. *Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis*. In: *Ann. Rheum.*, 1987, 46, p. 197-202.

8. Benjamin M., Toumi H., et al. *Evidence for a distinctive pattern of bone formation in enthesophytes*. In: *Ann. Rheum.*, 2009, 68, p. 1003-1010.

### Rezumat

Sondilartritele seronegative sunt grupul de maladii inflamatorii care întrunesc manifestări musculoscheletale comune.

Cu scopul de a evidenția unele aspecte clinice și paraclinice în evoluarea acestor maladii la etapele timpurii, am separat un lot de 58 de pacienți: 17 aveau artrită psoriazică, 13 – spondilartrită anchilozantă, 20 – artrită reactivă și 8 – spondilartrită nediferențiată. Evaluarea axială a fost efectuată prin radiografia articulațiilor sacroiliace, RMN și scintigrafia osoasă. Au fost determinate manifestări musculoscheletale concomitente (axiale și periferice) la 32 (58,6%) pacienți, predominant axiale – la 17 (29,3%) versus periferice – în 13 (22,4%) cazuri. La obiectivizarea manifestărilor clinice vis-à-vis de scintigrafia osoasă s-a determinat o corelație puternică cu entezitele. Astfel, manifestările axiale (sacroiliitele) și cele periferice (dactilitele, entezitele și artritele) au fost mai puțin evidențiate radiografic comparativ cu scanarea scintigrafică osoasă.

### Summary

The spondyloarthropathies are a group of inflammatory disease that have been brought together on the grounds of shared skeletal manifestation. In order to highlight the clinical and paraclinical aspects in the evaluation of these diseases at early stages, we have separated a group of 58 patients: 17 had arthritis, 13 – ankylosing spondylitis, 20 – reactive arthritis and 8 – undifferentiated spondylitis. The axial evaluation was performed by X-ray of sacroiliac joints, by the MRI and bone scintigraphy. Musculoskeletal symptoms were assessed concurrently (axial and peripheral) was in 32 (58.6%) patients, predominantly axial – 17 (29.3%) versus peripheral – in 13 (22.4%) cases. Objectification of clinical manifestations through the bone scan was determined a strong correlation with enthesitis. We conclude that axial manifestations (sacroiliitis) and peripheral (dactylitis, enthesitis and arthritis) were less appreciated radiographic, versus bone scintigraphic scanning.

### Резюме

Серонегативные спондилоартриты являются воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата с общими клиническими проявлениями осевых и периферических структур. С целью исследования некоторых клинических и параклинических аспектов этих заболеваний на ранних стадиях мы обследовали группу из 58 пациентов: 17 имели псориазический артрит, 13 – анкилозирующий спондилоартрит 20 – реактивный артрит и 8 – недифференцированный спондилоартрит. Осевая оценка проводилась рентгеновским исследованием крестцово-подвздошных суставов, методом МРТ и скинтиграфии костей. Костно-мышечные симптомы оценивались в совокупности (осевой и периферической структур) у 32 (58,6%) больных, отдельно осевые составляли 17 (29,3%), по сравнению с периферическими – в 13 (22,4%) случаях. Клинические проявления были объективизированы методом скинтиграфического сканирования костей; определилась высокая корреляция с энтезопатиями. Мы констатировали, что осевые проявления (крестцово-подвздошные суставы) и периферические (дактилиты, энтезопатии и артриты) были менее объективизированы рентгенографическим методом по сравнению с скинтиграфическим сканированием костей.

## VIZIUNI NOI ASUPRA OSTEOARTROZEI MĂINII: ETIOPATOGENIE, TABLOU CLINIC, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

*Aliona Lesnic*

Catedra de Reumatologie și Nefrologie,  
USMF "Nicolae Testemițanu"

**Introducere.** Artroza mâinii este o patologie degenerativă complexă, cu manifestări articulare uneori zgomotoase, ce poate imita o artrită de tip inflamator, cum este artrita reumatoidă sau cea psoriazică. Fiziopatologia ei rămâne încă necunoscută, în același timp diferite studii [1, 6] direcționate spre cercetarea artrozei genunchiului acordă un rol important citochinelor proinflamatorii (IL-1, TNF) în degradarea cartilajului și apariția leziunilor osoase. În schimb, puțini autori s-au preocupat de patologia artrozică a mâinii sau a pumnului. Termenul "pumn" este relativ ambiguu, deoarece sub această denumire se subînțelege atât regiunea articulațiilor radiocarpiene și intercarpiene, cât și poziția închisă a mâinii. Desigur că aici vom vorbi de prima accepțiune a termenului, numită și "gâtul mâinii".

Mâna este cel mai complicat segment de membru din organism. Atât structura, cât și funcția sa sunt adaptate complexei activități umane. Suprafața de

proiecție, proporțional enormă, din cortexul cerebral care controlează această activitate este o dovadă a complexității acestui adevărat ”organ”.

**Scopul studiului:** ne-am preocupat de analiza datelor contemporane din literatura de specialitate, pentru a determina caracteristicile artrozei mâinii, ale afectării structurale, cu scopul de a putea elucida leziunile și de a înțelege mai bine fiziopatologia acestei maladii.

**Material și metode.** Prezenta lucrare se bazează pe studiul literaturii de specialitate în domeniul artrozei mâinii și are ca obiectiv de a descrie particularitățile etiopatogenetice ale acestei patologii, de a stabili prevalența ei la pacienții artrozici în raport cu persoanele sănătoase și de a identifica legăturile dintre manifestările clinice, cele paraclinice, severitatea bolii și tratamentul aplicat.

**Rezultate și discuții.** Conform părerii majorității savanților [2, 4, 9], artroza pumnului și a mâinii apare mai frecvent la femei după 40-50 de ani, cu o jenă în mișcările articulațiilor anatomic de mult timp bolnave. Articulațiile mâinilor și, în special, mișcările articulației interfalangiene, supuse zilnic la mari solicitări mecanice și, în același timp, slab protejate prin țesuturile moi periarticulare sunt frecvent sediul leziunilor artrozice. Astfel, artrozele sunt afecțiuni poli-etilogice și polipatogenice. Mecanismul este dublu: mecanic (exces de presiune exercitat pe un cartilaj) și biochimic (cartilaj alterat biochimic, cu scăderea rezistenței la presiuni mecanice normale).

Procesul degenerativ rezultă din interacțiunea complexă a unor factori extrinseci și intrinseci. Dintre *factorii extrinseci* în literatura de specialitate [2, 3, 10] la moment sunt menționați: traumatisme (fracturi, microtraumatisme profesionale, luxații); inflamații (poliartrita reumatoidă, infecții articulare); factori mecanici (suprasolicitarea articulației); factori de mediu (profesiuni, stilul de viață); boli neurologice (neuropatii); malformații congenitale (cubitus varus sau valgus); boli metabolice (diabet, hemocromatoză); boala Paget; boli de sânge (hemofilie); factori endocrini (acromegalie, mixedem, menopauză). Dintre *factorii intrinseci* savanții menționează doar doi indicatori: ereditatea – joacă un rol important în determinismul artrozelor din cauza defectelor calitative ale cartilajului articular. De obicei, este vorba de o artroză generalizată caracterizată prin degenerarea prematură a cartilajului în numeroase articulații. Al doilea indicator este vârsta – influențează prin îmbătrânirea fiziologică (cartilaj deshidratat, cu rezistență scăzută și vulnerabil la agresiuni mecanice).

Cercetările epidemiologice demonstrează că frecvența artrozelor crește odată cu vârsta [5, 10, 11]. Ele nu sunt doar un proces de uzură pasivă, ci și un proces

degenerativ activ. Odată cu trecerea anilor, apar și leziuni ale structurilor adiacente (ligamente, tendoane), care pot accentua dezvoltarea artrozei [4, 9]. Studii mai recente remarcă tendința ascendentă a indicatorilor de morbiditate, fapt explicat atât prin creșterea duratei de viață, cât și prin alți parametri, precum creșterea prevalenței obezității, altor boli metabolice, a stresului fizic și psihic etc. În mileniul al III-lea o problemă importantă de sănătate este sporirea numărului maladiilor degenerative osteoarticulare și al celor metabolice, alături de patologia cardiovasculară [8, 9].

Din punct de vedere anatomopatologic, la momentul actual artroza mâinii se caracterizează prin leziuni regresive degenerative ale cartilajului hialin articular, cu interesarea osului subcondral, sinovialei și a țesuturilor moi, că și în artrozele de altă localizare. Conform datelor literaturii, în artroza pumnului însă metabolismul cartilajului este semnificativ mult mai deprimat, procesul de degradare depășind cu 70% biosinteza [5, 7]. Astfel sunt lămurite formele erozive ale artrozei mâinii, ceea ce duce la o subțiere marcată a cartilajului, el își pierde omogenitatea și devine friabil, ducând la formarea de fisuri și ulceratii. Progresia condițiilor etiologice face ca fisurile să se accentueze, iar volumul cartilajului articular să scadă. Este, de asemenea, posibilă ruperea cartilajului, cu detașarea în cavitatea articulară a unor fragmente mici. Ulterior are loc o reacție proliferativă sub forma unui burelet la periferia cartilajului, ceea ce constituie punctul de plecare a osteofitelor [1, 9].

Totodată uzura cartilajului duce la dezgolirea osului subiacent, care devine sediul unui proces de scleroză și osteofitoză în formele nodulare [4, 6]. Această condensare osoasă este mai evidentă în punctele de solicitare mecanică maximă; în zonele nesolicitate apare osteoporoza. Așadar, în procesul artrozic suprafața articulară devine progresiv deformată și neomogenă, fapt ce expune țesutul sinovial la lezări mecanice, urmate de fibroză și hialinizare progresivă, ce are ca efect scăderea vascularizației sinovialei [7, 11].

Ținând cont de modificările morfologice, palparea articulațiilor mâinii evidențiază modificări ale temperaturii locale, consistența unor tumefacții (moale, dură, renitentă), precum și unele schimbări ale sensibilității.

Mobilizarea pumnului și degetelor se recomandă a fi începută prin efectuarea unor mișcări de flexie-extensie a degetelor, împreună cu mâinile pentru rugăciune etc. Astfel se determină care dintre mișcările elementare sunt limitate și se completează evaluarea prin aprecieri obiective asupra unghiurilor de mișcare (goniometrie) și testare a forței musculare cât mai analitic posibil. Este necesar de menți-

onat valorile normale ale mișcărilor elementare, ele fiind apreciate pentru extensia degetelor: articulația metacarpo-falangiană  $30^\circ$ , articulația interfalangiană proximală  $0^\circ$ , articulația interfalangiană distală  $10^\circ$  [2, 7]. Mușchii responsabili pentru realizarea acestor grade de mișcare sunt: extensorul comun al degetelor, extensorul propriu al indexului, extensorul propriu al degetului mic. Toți acești mușchi sunt inervați de nervul radial, care își poartă direcția de la nivelul C7 al coloanei vertebrale [5, 9, 11].

Flexia degetelor: în articulația interfalangiană distală este de  $90^\circ$ , în articulația interfalangiană proximală – de  $110^\circ$  și în articulația metacarpo-falangiană – de  $90^\circ$ . Mușchii responsabili pentru aceste mișcări sunt: flexorul comun profund al degetelor, flexorul comun superficial al degetelor, mușchii lombricali. Inervația este asigurată de nervul median, cu originea la nivelul C6–C7, cu excepția ultimilor doi lombricali care au inervația din nervul cubital de la C7 al coloanei vertebrale cervicale [5, 7, 8, 10]. O altă activitate motorie este caracterizată prin adducția degetelor, care este asigurată de acțiunea mușchilor interosoși palmari inervați de nervul cubital, pe când abducția degetelor este realizată de interosoșii dorsali și abductorul degetului 5, inervați de cubital.

Așadar, în artroza pumnului și a mâinii constatăm leziuni cartilaginoase: el își pierde luciul caracteristic, se descuamează, prezintă fisuri și ulceratii profunde. Cartilajul devine neregulat și nu mai asigură alunecarea suprafețelor articulare; leziuni osoase prin proliferări osteofitice la periferia suprafeței articulare, cu osteoscleroză subcondrală și leziuni ale sinovialei prin vascularizație redusă și fibrozare [2, 9]. Astfel, apar deformări articulare care duc la tracțiuni și solicitări excesive ale capsulei și ligamentelor articulare, care se fibrozează, compromițând și mai mult funcția articulară.

Este cunoscut faptul că în artroza pumnului și a mâinii propriu-zise, simptomul principal îl constituie durerea ce are prin mai multe caracteristici: este unul dintre cele mai timpurii simptome, este spontană, accentuată la efort fizic și diminuează în repaus; odată cu progresia bolii poate să apară și în repaus, este de intensitate moderată, meteosensibilă (frigul și vremea umedă pot să o agraveze). Durerea nu are origine în cartilaj (nu este inervat), ci în structura intraarticulară sau periarticulară (sinovială, microfracturile osului subcondral) [4].

Un alt simptom important este redoarea articulară ce se prezintă cvasipermanent. Ea apare după repaus prelungit (dimineața) și dispare repede (10–15 minute). Un alt simptom este limitarea funcției articulare (în special, un deficit de extensie), care, după unele date, poate ajunge la impotență funcțională totală a mâinii

[1, 6]. Ea se datorează redorii sau fibrozării țesuturilor moi articulare și periarticulare (capsulă, tendoane etc.). Tumefacția articulară apare numai în cazurile asocierii cu un proces inflamator. De obicei, tumefacția este minimă și are o incidență de 17-39% [3, 11]. În stadiile avansate pot apărea deformări articulare și subluxații. Alte semne subiective sunt: senzație de înțepeneală, fatigabilitate, scăderea forței musculare.

Diagnosticul de artroză a mâinii se stabilește pe baza examenelor clinic și radiologic-standard, deși exprimarea radiologică apare tardiv, când fenomenele deja au devenit ireversibile. Cu toate că, în ultimii ani, ia amploare dezvoltarea impetuoasă a metodelor contemporane de cercetare, așa ca RMN, TC, USG articulară, artroscopia, totuși OMS și ILAR recomandă radiografia articulară ca metodă de elecție pentru evaluarea în dinamică a schimbărilor cartilajului articular [8, 9]. Diagnosticul radiologic se bazează pe determinarea pensării spațiului articular, osteosclerozei subcondrale, osteofitelor, calcificărilor intra- sau periarticulare. Așadar, conform părerii majorității savanților, examenul radiologic este cel mai important pentru obiectivarea artrozei [5, 7, 10]. Semnele radiologice cele mai importante sunt: îngustarea spațiului articular, uneori până la dispariție, din cauza pierderii cartilajului; prezența osteofitelor marginale; calcificările ligamentelor laterale și ale inserțiilor tendinoase; osteoporoza paraarticulară (de inactivitate); dezaxări. Doar în cazurile incipiente aspectul radiologic este normal [8, 11]. Conform savanților, probele de laborator se impun în cazul artrozelor secundare, pentru determinarea etiologiei (endocrină, metabolică etc.) și în cazul artrozelor inflamatorii.

Evoluția artrozei pumnului și a mâinii, ca a tuturor artrozelor, este de lungă durată și prezintă unele particularități determinate de gradul diferit al modificărilor morfopatologice [2, 4, 5]. Afecțiunea dată are caracter progresiv, dar pe parcursul ei pot apărea perioade asimptomatice care uneori pot dura ani de zile. Prognosticul este influențat de următorii factori: vârsta înaintată (se accentuează procesele degenerative); afectarea artrozică multiarticulară sau generală; slăbire musculară; solicitări mecanice vicioase necorectate (muncitori); neuropatii periferice ale membrului superior; prezența unor boli cronice (diabetul favorizează creșterea osteofitozei). De obicei, prognosticul artrozei pumnului și a mâinii este favorabil, el determinând foarte rar compromiterea totală a acestei articulații [2, 9, 10].

Viziunea contemporană asupra tratamentului artrozelor își propune să lupte atât împotriva durerii, a impotenței funcționale și a contracturii musculare, cât și împotriva deformărilor și a agravării degenerescenței articulare. Tratamentul va ține seama de faza

bolii – preartrozică sau artrozică, de complicații și de cauzele favorizante sau determinante. Tratamentul artrozei pumnului și a mâinii este complex: preventiv, curativ și de recuperare fizică. Prevenirea artrozei are la bază cunoașterea factorilor de risc sau favorizanți. Este necesară instituirea cât mai devreme a măsurilor de educație, de modificare a stilului de viață: pentru muncitorii ce practică meserii cu risc crescut de artroză a pumnului și a mâinii este importantă protecția muncii, li se recomandă schimbarea locului de muncă sau întreruperi intermitente ale procesului muncii pentru perioade scurte de timp în care să practice o gimnastică recuperatoare; exercițiile fizice ameliorează mobilitatea articulară și previne atrofia indusă prin inactivitatea musculaturii periarticulare. Sunt preferate exercițiile izometrice. Se impune de la început repausul articular, pentru a preveni o solicitare prea mare a articulației ce prezintă deja modificări degenerative. Regimul alimentar trebuie să fie hiposodat atunci când bolnavul utilizează medicație antiinflamatoare nesteroidă (pentru a evita retenția hidrosodică ce se manifestă clinic prin agravarea hipertensiunii arteriale și edeme).

Tratamentul medicamentos are următoarele obiective: îndepărtarea durerii; creșterea mobilității în articulația suferindă, împiedicarea progresiei bolii (atrofii musculare, deformări articulare). Combateră durerii se face cu analgezice sau antiinflamatoare nesteroidiene administrate pe cale generală sau în aplicații locale. Ele trebuie administrate cu precauție, din cauza efectelor secundare defavorabile pe care le au (iritabilitate gastrică, retenția hidrosodică). De asemenea, trebuie evitată administrarea prelungită a acestor medicamente, ținând cont de efectul negativ al lor asupra sintezei proteoglicanilor cartilajului articular [7]. Corticosteroizii sunt recomandați foarte rar în artroza mâinilor, mai mult sunt administrate în aplicații locale, rareori pe cale sistemică sau intraarticulară (din cauza reacțiilor lor adverse severe și ireversibile asupra osului subcondral) [9, 11]. Ei sunt indicați atunci când există un proces inflamator important, cu lichid sinovial abundent. Administrările repetate pot produce deteriorări ale cartilajului. O altă clasă de medicamente utilă sunt miorelaxantele (diazepam, clorzoxazonă), care combat spasmele și contracturile musculare.

În scopul protecției și refacerii cartilajului se administrează condroprotectoare, obținute din extracte de cartilaj și măduvă osoasă, în calitate de tratament patogenetic important. Ele au scopul de a normaliza și a stimula metabolismul perturbat al cartilajului [9, 10, 11]. Deși terapia patogenetică a artrozei mâinii se află abia la început de drum, așa preparate ca glucozamina sulfat, condroitina sulfat și acidul hialuronic aspiră

cu succes la statutul de „structure modifying drugs”, capabile să amelioreze simptomele, dar și să stopeze procesul degradant articular și să modifice structura cartilajului artrozic [5, 7, 8]. Trebuie de menționat însă faptul că la moment lipsesc studii randomizate în ceea ce privește eficacitatea aplicării acestor preparate și modalitatea de combinare la pacienții cu artroza mâinii. Există doar unele studii sporadice, care prezintă impactul pozitiv al condroitin-sulfatului [1, 3] asupra sindromului algic articular în artroza mâinii și unele date generale de eficacitate a glucozaminei [2] în aplicarea locală sub formă de unguent. La moment, majoritatea savanților manifestă interes față de cercetările eficacității combinării preparatelor condroprotectoare în tratamentul acestor pacienți [4, 7].

Tratamentul ortopedico-chirurgical se aplică în artrozele deformate, cu invalidități. Se pot folosi diferite tehnici, de la artrodeze și osteotomii până la proteze articulare [7, 9, 10]. Se poate face rezecția marilor osteofite, atunci când este cazul.

**Concluzii.** Așadar, osteoartroza mâinii este o patologie multifactorială, progresivă, invalidizantă și care deține multe rezerve în planul tratamentului eficient. Problemele articulare datorate leziunilor degenerative ale articulațiilor mâinii induc suferințe persistente, din cauza localizării lor în locuri-cheie ale corpului. Uzura și dezintegrarea gradată a osului subiacent din articulațiile mâinii reprezintă dereglări cronice, deformante și neinflamatorii, care ating în 80% din cazuri femeile și survin de cele mai multe ori după 50 de ani, odată cu menopauza. Artroza mâinii se manifestă prin dureri care apar în timpul mișcărilor și limitează amplitudinea lor. Ea poate afecta mai multe articulații și, la moment, nu există un tratament specific al acestei forme de artroză.

#### Bibliografie selectivă

1. Lin E.H.B., et al. *Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: A randomized controlled trial*. In: JAMA, 2003, 290(18), p. 2428–2434.
2. Messier S.P., et al. *Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis*. In: Arthritis and Rheumatism, 2005, 52(7), p. 2026–2032.
3. Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines, American College of Rheumatology. *Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee*. In: Arthritis and Rheumatism, 2000, 43(9), p. 1905–1915.
4. Messier S.P., et al. *Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: The arthritis, diet, and activity promotion trial*. In: Arthritis and Rheumatism, 2004, 50(5), p. 1501–1510.
5. Messier S.P., et al. *Long-term exercise and its effect on balance in older, osteoarthritic adults: Results from the*



*Fitness, Arthritis, and Seniors Trial (FAST)*. In: Journal of the American Geriatrics Society, 2000, 48(2), p. 131–138.

6. McCarthy C.J., et al. *Supplementing a home exercise programme with a class-based exercise programme is more effective than home exercise alone in the treatment of knee osteoarthritis*. In: Rheumatology, 2004, 43(7), p. 880–886.

7. Lozada C.J. *Management of osteoarthritis*. In: GS Firestein et al., eds., *Kelley's Textbook of Rheumatology*, vol. 2, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, p. 1563–1577.

8. Daniel J., et al. *Metal-on-metal resurfacing of the hip in patients under the age of 55 years with osteoarthritis*. In: Journal of Bone and Joint Surgery, 2004, 86-B(2), p. 177–183.

9. Reichenbach S., et al. *Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip*. In: Annals of Internal Medicine, 2007, 146(8), p. 580–590.

10. Rozendaal R.M., et al. *Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis*. In: Annals of Internal Medicine, 2008, 148(4), p. 268–277.

11. Sawitzke A.D., et al. *The effect of glucosamine and/or chondroitin on the progression of knee osteoarthritis*. In: Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(10), p. 3183–3191.

### Rezumat

Osteoartroza mâinii este o patologie multifactorială, progresivă, invalidantă, care deține multe rezerve în planul tratamentului eficient. Problemele articulare datorate leziunilor degenerative ale articulațiilor mâinii induc suferințe persistente din cauza localizării lor în locuri-cheie ale corpului. Uzura și dezintegrarea gradată a osului subiacent din articulațiile mâinii reprezintă procese cronice, deformante și neinflamatorii, care afectează în 80% din cazuri femeile și survin de cele mai multe ori după 50 de ani, odată cu menopauza. Artroza mâinii se manifestă prin dureri, care apar în timpul mișcărilor și limitează amplitudinea lor. Ea poate afecta mai multe articulații și, la moment, nu există un tratament specific al acestei forme de artroză.

### Summary

Osteoarthritis of the hand is a multifactorial, progressive, disabling pathology, which has many reserves in effective treatment. Joint problems due to degenerative lesions induce labor because of the persistent suffering of their location in key places of the body. Wear and gradual disintegration of the underlying bone is a touch of the hand joints, chronic deforming and noninflammatory, reaching 80% of cases in women and occurs most often after 50 years with menopause. Hand arthritis is manifested by pain, which occurs during movement and limit their magnitude. It can affect several joints and at the moment there is no specific treatment of this form of arthritis.

### Резюме

Остеоартроз руки – это многофакторная, прогрессивная патология, ведущая к инвалидности, которая представляет много проблем в плане эффективного

лечения. Суставные проблемы из-за дегенеративных поражений приводят к постоянным страданиям из-за их местонахождения в ключевых местах тела. Износ и постепенный распад основной кости являются главными факторами со стороны суставов, проявляя себя хронической невоспалительной деформацией, достигая частоты 80% случаев у женщин и возникают чаще всего после 50 лет. Артроз руки проявляется болью во время движений и ограничивает их величину. Это может повлиять на многие суставы и на данный момент не существует специфического лечения этой формы артрита.

## TRATAMENTUL DE FOND TRIPLU AL ARTRITEI REUMATOIDE: NOI OPȚIUNI DE AMPLIFICARE A EFICACITĂȚII ȘI TOLERABILITĂȚII

*Osama Hellis*, doctorand

Clinica Medicală Nr. 5, Reumatologie și Nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Abordările moderne ale tratamentului artritei reumatoide sunt bazate pe ”terapia agresivă” [2, 5, 9], scopul căreia este supresia inflamației autoimune și prevenirea destrucției articulațiilor încă din primele etape ale bolii. În ultimii ani atenția se direcționează în special către studiul posibilităților terapeutice anticitokinice și ale altor, preparate biologice care, conform rezultatelor studiului pe termen scurt, se caracterizează prin eficiență clinică înaltă și acțiune antidistructivă în artrita reumatoidă [1, 4]. Cu toate acestea, în tratamentul artritei reumatoide încă sunt înalt evaluate mijloacele tradiționale, care modifică boala (terapia de bază), în primul rând, metotrexatul, leflunomida și wobenzymul [2, 3, 8]. Diversele oportunități în tratamentul artritei reumatoide și reacțiile individuale ale bolnavilor la unele preparatele (atât în plan de eficacitate, cât și toleranță) dictează necesitatea de a dispune de un spectru larg de preparate de fond în tratamentul artritei reumatoide [1, 6, 10]. Totodată, este important de a diminua cantitativ și calitativ numărul reacțiilor adverse ale terapiei de fond tradiționale, dar fără impact asupra eficacității controlului procesului autoimun [2, 7, 9].

Scopul studiului a constat în cercetarea eficacității și inofensivității asocierii terapiei citostatice combinate – metotrexat și leflunomid cu wobenzym – și monoterapiei cu metotrexat și leflunomid.

**Material și metode.** Pentru realizarea studiului și atingerea obiectivelor propuse, am selectat un lot de 150 de pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în

conformitate cu criteriile de diagnostic ARA (1987). În rezultatul randomizării, 50 de pacienți primeau terapia tripla combinată (metotrexat+leflunomidă+wobenzym), 100 – monoterapie, din care 50 – cu metotrexat, alții 50 – cu leflunomidă. Toate grupurile de pacienți au fost comparabile după toți indicii clinici și demografici.

**Rezultate.** Spre sfârșitul studiului tratamentul prin monoterapie cu metotrexat, efectul clinic veridic (ACR50) a fost apreciat la 19 din 47 (40,42%) de bolnavi. Printre pacienții la care s-a atins efectul clinic veridic, stabilitatea acestui efect pe parcursul ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a) de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite, care au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 4 din 19 (la 21,05%) pacienți, la ameliorare după ACR50 s-a notat în timpul fiecărei vizite. Așadar, criteriul de bază a eficacității a fost atins la 4 din 47 (la 8,51%) pacienți, la care s-a administrat monoterapia cu metotrexat. La bolnavii supuși monoterapiei cu metotrexat, pe parcursul studiului activitatea artritei reumatoide a scăzut evident: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,5 (3,2-6,0) până la 3,3 (1,0-6,6) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu, la majoritatea pacienților (27) din acest grup a fost constatată o activitate înaltă a artritei reumatoide (DAS28 > 3,7). Excepție au făcut doar 2 bolnavi, la care inițial s-a urmărit o activitate moderată a maladiei (DAS28 > 2,4 - < 3,7). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 5 (25%) pacienți din acest grup (la 3 – în legătură cu ineficacitatea, la 2 – în legătură cu reacțiile adverse). Activitate moderată a rămas la 11 (44%) pacienți. Spre sfârșitul studiului, activitate mică (DAS28 > 1,6 - < 2,4) s-a urmărit la 9 (36%) pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu metotrexat. Remisiune clinică a AR (DAS28 < 1,6) s-a dezvoltat la 4 (16%) bolnavi.

Monoterapia cu leflunomid a avut efect clinic veridic (ACR50) la 25 din 49 (51%) pacienți. Printre cei la care s-a atins efectul clinic veridic, stabilitatea acestui efect pe parcursul ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a) de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite, care au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 9 din 25 (la 36%) pacienți, la care ameliorare ACR50 s-a notat în timpul fiecărei vizite. Astfel, criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins la 9 din 49 (la 18,36%) pacienți. În acest grup pe parcursul studiului activitatea artritei reumatoide a scăzut evident: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,7 (3,7-6,5) până la 3,1 (1,0-6,1) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu, la majoritatea pacienților (21) din acest grup a fost o activitate înaltă a artritei reumatoide (DAS28 > 3,7). Excepție au făcut doar 3 bolnavi, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei (DAS28 > 2,4 - < 3,7). Spre

sfârșitul studiului, activitatea înaltă a rămas doar la 3 (14,28%) pacienți din acest grup (la 1 în legătură cu ineficacitatea, la 2 – în legătură cu reacțiile adverse). Activitate moderată a rămas la 12 (57,14%) pacienți. Spre sfârșitul studiului activitate mică (DAS28 > 1,6 - < 2,4) s-a urmărit la 6 (28,57%) bolnavi din grupul cu administrarea monoterapiei cu leflunomid. Remisiune clinică a artritei reumatoide (DAS28 < 1,6) s-a dezvoltat la 6 (28,57%) pacienți.

Cercetarea efectului clinic al terapiei triple prin asociere de metotrexat, leflunomid și wobenzym (ACR50) a determinat o importanță relevantă la 28 din 48 (58,33%) pacienți. Persistența acestui efect, pe parcursul de la 9 până la 24 de luni de studiu (lipsa reacțiilor adverse, care ar necesita corecția tratamentului), a fost urmărită la 22 pacienți din 28 (la 78,57%). La acești 22 ameliorarea ACR50 a fost evidentă la fiecare vizită pe parcursul ultimelor 15 luni din cadrul studiului (9-24 luni). La ceilalți 6 pacienți (21,42%), efectul după criteriile ACR nu a fost constant pe parcursul (9-24 luni) studiului. Astfel, dintre cei 48 de pacienți criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins la 22 (45,83%). Activitatea artritei reumatoide, apreciată după indicele DAS28, în grupul cu administrarea terapiei triple, pe parcursul studiului, a scăzut considerabil: de la 4,7 (3,6-6,1) până la 2,6 (0,6-5,4) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La încadrarea în studiu, la majoritatea pacienților (37) din acest grup activitatea artritei reumatoide a fost crescută (DAS28 > 3,7). Activitate moderată a fost constatată numai la 11 bolnavi. Spre finalul studiului activitatea crescută persista numai la 4 pacienți din 37 (10,81%). Activitatea moderată (DAS28 > 2,4 - < 3,7) spre sfârșitul studiului persista la 3 (8,1%) persoane. Activitate scăzută spre sfârșitul studiului (DAS28 > 1,6 - < 2,4) în acest grup, a fost înregistrată la 9 (24,32%) bolnavi. La 9 (24,32%) bolnavi s-a determinat remisiune clinică (DAS28 – 1,6). La toți acești pacienți remisiunea clinică medicamentos indusă se menținea pe parcursul studiului și după finalizarea lui (>1 an, termenul maxim de supraveghere – 4 ani).

Reacții adverse s-au înregistrat în toate 3 grupuri. În grupul cu tripla terapie reacții adverse au avut 14 (28%) pacienți, iar în grupuri cu monoterapie cu metotrexat – 19 bolnavi (38%) și cu leflunomid – 24 (48%). Reacții adverse la tratamentul studiat s-au determinat la 8 pacienți din grupul cu terapie triplă (16%), la 12 (24%) în cel cu monoterapie cu metotrexat și la 16 (32%) bolnavi cu monoterapie cu leflunomid. Astfel, prin studierea clinică individuală am determinat o tolerabilitate net superioară a combinației metotrexat, leflunomid și wobenzim versus monoterapia cu metotrexat sau leflunomid.

**Discuții.** Rezultatele noastre au arătat că tripla

terapie este foarte eficientă în tratarea pacienților cu artrită reumatoidă. O îmbunătățire semnificativă a criteriilor Asociației Americane de Reumatologie (ACR50) la sfârșitul studiului a fost observată la majoritatea pacienților care au primit metotrexat, leflunomid și wobenzym. Acest lucru este confirmat statistic și clinic prin dinamica pozitivă semnificativă aproape la toți indicatorii cercetați ai eficacității (durere, redoare, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, activitatea artritei reumatoide, valoarea VSH, indicele funcțional HAQ). În plus, utilizarea triplei terapii a scăzut doza medie zilnică de utilizare simultană a glucocorticosteroizilor (de la 5,0 până la 2,5 mg) și la 76% pacienți a anulat medicamente antiinflamatorii nonsteroidiene.

Remisiunea clinică ( $DAS < 1,6$ ) la 24 de luni de studiu a fost observată la pacienții care au primit tratament triplu mai frecvent (la 22,2%), decât la cei care au primit doar metotrexat (7,4%) sau leflunomid (10,2%), fiind semnificativ statistică ( $p=0,025$ ). Numărul de pacienți care au avut efecte adverse folosind terapia triplă și au necesitat suspendarea ei a fost semnificativ mai mic (5 sau 10%), comparativ cu monoterapia cu metotrexat (9 sau 18%) și leflunomid (11 pacienți, sau 22%). Considerăm că această reducere a reacțiilor adverse a fost susținută de administrarea de wobenzym care, pe de o parte, a amplificat răspunsul curativ al metotrexatului și leflunomidei, iar pe de altă parte, a protejat organismul de apariția reacțiilor adverse [4, 7].

Într-un studiu efectuat în SUA [1, 3, 9], autorii, de asemenea, atrag atenția la tolerabilitate bună a triplei terapii. Dacă din grupul de monoterapie cu metotrexat din cauza apariției reacțiilor adverse au plecat 17 pacienți, iar din cel cu leflunomid 23 (din cauza pneumoniei, stomatitei, diareii, grețurilor, amețelii, infecțiilor severe etc.), atunci din grupul cu tripla terapie au plecat doar 4 pacienți (grețuri, elevări de ALT și AST). După părerea autorilor, frecvența mai mică a abandonării printre pacienții tratați cu tripla terapie, din cauza reacțiilor adverse, poate fi explicată prin administrarea de wobenzym care amplifică semnificativ acțiunea curativă a tratamentului citostatic și, la fel, poate fi considerat medicament de fond.

Problema fundamentală este dacă se indică o combinație triplă de medicamente de bază, ca terapie de primă linie, sau doar pacienții care au primit anterior metotrexat sau leflunomid, fără efect suficient. Unii savanți [3, 9, 10] au analizat rezultatele de tripla terapie la pacienții tratați anterior cu metotrexat sau leflunomid și netratați cu tratament de fond, și nu au determinat diferențe statistice în frecvența semnificativă și stabilitatea acestui efect. Astfel, ei recomandă să se indice tripla terapie, în cazul lipsei de eficacitate a metotrexatului sau a leflunomidului.

**Concluzii.** Considerăm că utilizarea combinată de metotrexat, leflunomid și wobenzym poate fi recomandată pentru pacienții cu activitatea înaltă a artritei reumatoide ca terapie de “primă linie”, ca o alternativă la monoterapia cu metotrexat sau leflunomid, cu monitorizarea adecvată a tratamentului. Am efectuat o monitorizare a terapiei triple de bază, precum și controlul asupra metotrexatului și leflunomidei în monoterapie: vizitele pacientului o dată la 3 luni și evaluarea parametrilor de laborator – analiza generală a sângelui, parametrii funcționali ai ficatului și rinichilor lunar. Aparent, un astfel de regim de control poate fi considerat adecvat. Astfel, cercetarea noastră demonstrează o eficacitate înaltă, toleranță satisfăcătoare și siguranță majoră a terapiei de fond triple (metotrexat, leflunomid și wobenzym) la pacienții cu artrită reumatoidă.

#### Bibliografie selectivă

1. Bjornadal L., Baecklund E., Yin L., Granath F., Klarreskog L., Ekbom A. *Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964–1995*. In: J. Rheumatol, 2002, 29(5), p. 906–912.
2. Breedveld F.C., Dayer J.M. *Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis*. In: Ann Rheum Dis. 2000, 59(11), p. 841–849.
3. Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E., Lux L.J., Thieda P., Jonas B.L., et al. *Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis*. In: Ann Intern Med. 2007, p.19.
4. Edwards C.J. *Immunological therapies for rheumatoid arthritis*. In: Br Med Bull. 2005, 73-74, p. 71-82.
5. Emery P. *Treatment of rheumatoid arthritis*. In: BMJ., 2006, 332(7534), p. 152-155.
6. *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update*. In: Arthritis Rheum 2002, 46(2), p. 328–346.
7. Kremer J.M., Alarcon G.S., Lightfoot RW. Jr., et al. *Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology*. In: Arthritis Rheum. 1994, 37(3), p. 316-328.
8. Kremer J.M. *Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis*. In: Ann Intern Med. 2001, 134(8), p. 695-706.
9. Kroot E.J., van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H., Prevoo M.L., 't Hof M.A., van De Putte L.B. et al. *No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset*. In: Ann Rheum 2000, 59(12), p. 954–958.
10. Lee D.M., Weinblatt M.E. *Rheumatoid arthritis*. In: Lancet. 2001, 358(9285), p. 903-911.

#### Rezumat

Scopul studiului a constat în cercetarea eficacității și inofensivității asocierii terapiei citostatice combinate - me-



totrexat și leflunomid cu wobenzym – a monoterapiei cu metotrexat și leflunomid. În rezultatul studiului considerăm că utilizarea combinată a preparatelor metotrexat, leflunomid și wobenzym poate fi recomandată pentru pacienții cu activitatea înaltă a artritei reumatoide ca terapie de “primă linie”, ca o alternativă a monoterapiei cu metotrexat sau leflunomid, cu monitorizarea adecvată a tratamentului. Astfel, cercetarea noastră demonstrează o eficacitate înaltă, o tolerabilitate satisfăcătoare și siguranță majoră a terapiei de fond triple (metotrexat, leflunomid și wobenzym) la pacienții cu artrită reumatoidă.

### Summary

The purpose of the study was to research the effectiveness and safety of the combination of Methotrexate, leflunomide and wobenzym combination therapy with monotherapy methotrexate and leflunomide. As a result of the study we believe that the combined use of methotrexate, leflunomide and wobenzym can be recommended for patients with high activity of rheumatoid arthritis therapy to “first line” as an alternative to methotrexate or leflunomide alone, with proper monitoring of treatment. Thus, our research shows a high efficacy, tolerance and safety satisfactory background major triple therapy (methotrexate, leflunomide and wobenzym) in patients with rheumatoid arthritis.

### Резюме

Целью данной работы было исследование эффективности и безопасности терапии метотрексатом и лефлуномидом в комбинации с wobenzym и монотерапии метотрексатом и лефлуномидом. В результате исследования мы считаем, что совместное использование метотрексата, лефлуномида и wobenzym может быть рекомендовано для пациентов с высокой активностью ревматоидного артрита как терапия «первой линии». Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность, переносимость и безопасность базисной тройной терапии (метотрексат, лефлуномид и wobenzym) у пациентов с ревматоидным артритом.

## EXPRESIA SINDROMULUI INFLAMATOR LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REACTIVĂ, ÎN FUNCȚIE DE FORMA CLINICĂ A BOLII

*Natalia Beceanu*, doctorand

Clinica Medicală Nr. 5, Reumatologie și Nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Rolul infecției intestinale și urogenitale ca factor declanșator în dezvoltarea artritei este confirmat prin legătura cronologică stabilă de dezvoltare a artritei după o infecție suportată [12]. Procesele care au loc sunt foarte bine studiate în chlamidioză, dar probabil că particularitățile elucidate au loc și în

cazul altor infecții care duc la artrită reactivă (Are) [2, 4, 5, 7]. Odată fagocitați de către organismul gazdei, corpusculii elementari se transformă în corpusculi reticulari, care se înmulțesc și se transformă în corpusculi elementari, dereglând astfel integritatea celulei gazdă. Astfel, în organele infectate, articulațiile și țesuturile extraarticulare se dezvoltă un proces inflamator, care implică reacții biochimice și imunologice, fiind un răspuns universal la leziunile tisulare, inclusiv provocate de agenți microbieni [8, 9, 10]. Astfel, a prezentat interes cercetarea sistemului imunoinflamator umoral la pacienții cu artrită reactivă.

**Scopul studiului:** cercetarea particularităților sistemului imun inflamator umoral și a valorilor scorului DAREA în diferite forme clinice ale artritei reactive.

**Material și metode:** Pentru atingerea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 161 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă. Toți pacienții au fost divizați în 3 grupuri. Primul a fost constituit din 97 de bolnavi cu artrită reactivă forma urogenitală, al 2-lea – din 31 de pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică și al 3-lea a inclus 33 de bolnavi cu artrită reactivă forma mixtă

**Rezultate și discuții:** Luând în considerație gena complexă imunopatologică a ARe, a prezentat interes cercetarea nivelului imunoglobulinelor la acești pacienți. Aprecierea nivelului de imunoglobuline în sânge a relevat o creștere sigură a indicilor medii ai IgA peste valorile fiziologice normale la bolnavii cu artrită reactivă pentru toate formele clinice ale bolii (tabelul 1), cu indicele semnificației foarte mare (Kendall-Tau  $0,99 \pm 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).

Tabelul 1

### Nivelul IgA, IgG și IgM în sângele periferic la pacienții incluși în studiu ( $M \pm m$ )

Indicele mediu	ARe urogenitală	ARe mixtă	ARe enterocolitică
Nivelul IgA, g/l	4,5±0,17	4,39±0,12	4,07±0,21
Nivelul IgG, g/l	12,5±0,3	11,9±0,7	12,3±0,4
Nivelul IgM, g/l	1,99±0,017	2,09±0,011	1,64±0,032

În general, în literatură sunt prezentate date despre nivele crescute de imunoglobuline, în special ale IgA [2, 5]. Anume majorarea nivelului sangvin al IgA servește ca dovadă pentru ipoteza triggerilor infecțioși la nivelul tunicilor mucoase în artrita reactivă [1, 3]. Unii autori descriu apariția infiltratelor sinoviale de IgA, a anticorpilor IgA față de antienterobacteriacee [6, 11]. Au fost descrise cazuri de nefropatii induse prin IgA la pacienți cu artrită reactivă [1, 3]. Toate acestea arată că anume imunoglobulina dată servește



ca inductor al răspunsului imun, dar și ca promotor al reacției autoimune.

Indicii medii ai nivelului de IgG au fost în limitele normei în toate grupurile cercetate, doar că erau la limita de sus a normei, și nu au prezentat diferențe între grupurile studiate ( $p < 0,05$ ). Indicii medii ai nivelului de IgM în sânge nu s-au schimbat semnificativ (tabelul 1). La fel ca și în cazul IgG, în ARe predominau bolnavii cu un nivel fiziologic de imunoglobuline (91%), însă indicele mediu a prezentat o tendință de creștere în loturile pacienților cu ARe urogenitală și mixtă versus cei cu forma enterocolitică, dar fără careva semnificație statistic semnificativă.

Caracterizând grupurile de pacienți, s-a observat că VSH-ul la cei cu ARe forma urogenitală a înregistrat valori diverse variind în limitele de la 7 până la 47 mm/oră; astfel un VSH normal a fost înregistrat doar la 9 pacienți (9,28%), pe când la ceilalți VSH-ul a fost mărit, ceea ce denotă prezența unui proces inflamator manifest ( $p < 0,001$ ). La pacienții cu ARe forma mixtă VSH-ul a variat între 21 și 51 mm/oră, astfel nici un pacient nu a avut un indice VSH normal, ceea ce determină o agresivitate înaltă a inflamației la acești pacienți. În grupul bolnavilor cu ARe forma enterocolitică, VSH-ul a înregistrat valori între 5 – 44 mm/oră (la 5 pacienți VSH-ul fiind în normă – 16,13%). Astfel, putem concluziona că forma enterocolitică a ARe evoluează cu o expresie mai mică a sindromului inflamator, comparativ cu forma urogenitală ( $p < 0,05$ ) și cea mixtă ( $p < 0,001$ ). Prin urmare, valoarea medie a VSH-ului la pacienții cu ARe urogenitală a fost de  $27,9 \pm 0,15$  mm/oră, fiind statistic semnificativ mai mare decât în forma enterocolitică –  $24,3 \pm 0,179$  mm/oră ( $p < 0,05$ ) și mai mică decât la forma mixtă –  $31,5 \pm 0,22$  mm/oră (tabelul 2), determinând o diferență statistică semnificativă ( $p < 0,01$ ), ceea ce demonstrează că la pacienții cu forma mixtă a ARe procesul inflamator poartă un caracter mai agresiv.

Tabelul 2

**Repartiția valorilor markerilor de fază acută în funcție de grupurile de pacienți (M±m)**

Indicele mediu	ARe urogenitală	ARe mixtă	ARe enterocolitică
VSH	$27,9 \pm 0,15^{*2}$	$31,5 \pm 0,22^{*1}$	$24,3 \pm 0,17$
P. C reactivă	$52,14 \pm 0,24^{*4}$	$64,71 \pm 0,16^{*3}$	$49,16 \pm 0,12$
Fibrinogenul	$3,17 \pm 0,09$	$4,11 \pm 0,07^{*5}$	$3,02 \pm 0,03$

Notă:  $^{*1}p < 0,01$  – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și  $p < 0,05$  pentru ARe urogenitală;  $^{*2}p < 0,05$  – ARe urogenitală vs ARe enterocolitică;  $^{*3}p < 0,01$  – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și  $p < 0,05$  pentru ARe urogenitală;  $^{*4}p < 0,05$  – ARe urogenitală vs ARe enterocolitică;  $^{*5}p < 0,05$  – ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică.

Valoarea medie a PCR la pacienții cu ARe urogenitală a fost de  $52,14 \pm 0,24$ , în grupul ARe forma

mixtă –  $64,71 \pm 0,16$ , iar la pacienții cu ARe forma enterocolitică –  $49,16 \pm 0,12$  (tabelul 2), prezentând diferențe statistic semnificative între grupuri: grupul ARe urogenitală vs ARe enterocolitică ( $p < 0,05$ ); grupul ARe mixtă vs ARe enterocolitică ( $p < 0,01$ ); grupul ARe mixtă vs ARe urogenitală ( $p < 0,05$ ).

Valoarea medie a fibrinogenului în grupul pacienților cu ARe urogenitală a fost de  $3,17 \pm 0,09$ , ARe mixtă –  $4,11 \pm 0,07$  și ARe enterocolitică –  $3,02 \pm 0,03$  (tabelul 2), determinând o diferență statistică semnificativă între ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică ( $p < 0,05$ ). Analiza corelațională după metoda Pearson a demonstrat că valorile înalte ale fibrinogenului corelativ determină o frecvență progresivă în ARe mixtă ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,01$ ), iar analiza corelațională Spearman a determinat o corelare a fibrinogenului cu forma clinică mixtă și cea urogenitală ( $R = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ), cu VSH ( $R = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ) și cu PCR ( $R = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ).

Așadar, pentru completarea scorului DAREA s-a efectuat analiza afectării diverselor articulații, în funcție de forma clinică a artritei reactive, demonstrând pentru forma urogenitală predominarea afectării articulațiilor metatarsofalangiene (79%) și talocrurale (77%), radiocarpene (52%) și articulațiilor genunchilor (56%). Pentru forma mixtă a ARe – articulațiile coxo-femorale (72%), talocrurale (66%) și articulațiile genunchilor (51%); pentru forma enterocolitică – articulațiile palmare (71%) și plantare (68%), talocrurale (51%).

După cum rezultă din tabelul 3, artrita reactivă manifestă un tablou clinic sever, cu implicarea unui număr mare de articulații în procesul inflamator și se caracterizează prin valori înalte ale scorului activității bolii DAREA. Astfel, NAD pentru forma mixtă fiind  $7,1 \pm 0,08$ , care a fost semnificativ mai mare comparativ cu forma urogenitală  $6,5 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ) și enterocolitică  $5,4 \pm 0,01$  ( $p < 0,01$ ). NAT a prezentat aceeași dinamică a indicilor, fiind pentru forma mixtă  $8,75 \pm 0,02$ , cu o diferență statistic semnificativă față de forma urogenitală  $7,75 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ) și cea enterocolitică  $7,05 \pm 0,09$  ( $p < 0,01$ ).

Tabelul 3

**Repartiția valorilor sindromului inflamator articular și ale scorului DAREA la pacienții cu ARe (M±m)**

Indicele mediu	ARe urogenitală	ARe mixtă	ARe enterocolitică
NAD (M±m)	$6,5 \pm 0,09$	$7,1 \pm 0,08^{*1}$	$5,4 \pm 0,01$
NAT (M±m)	$7,75 \pm 0,07$	$8,75 \pm 0,02^{*2}$	$7,05 \pm 0,09$
DAREA (M±m)	$69,28 \pm 0,29$	$84,29 \pm 0,47^{*3}$	$64,55 \pm 0,51$

SAV (M±m)	45,15±0,13	55,07±0,14* <sup>4</sup>	47,04±0,19
--------------	------------	--------------------------	------------

Notă: \*<sup>1</sup>p<0,01 – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și p<0,05 pentru ARe urogenitală; \*<sup>2</sup>p<0,01 – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și p<0,05 pentru ARe urogenitală; \*<sup>3</sup>p<0,01 – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și p<0,05 pentru ARe urogenitală; \*<sup>4</sup>p<0,05 – ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică.

La fel, au fost determinate diferențe statistice semnificative între forma urogenitală și cea enterocolitică pentru ambele valori (p<0,05). Aceasta se confirmă și prin valori semnificative ale scorului DAREA (pentru forma mixtă DAREA=84,29±0,47, forma urogenitală DAREA=69,28±0,29, forma enterocolitică DAREA=64,55±0,51, cu p<0,01 pentru ARe mixtă vs ARe enterocolitică și p<0,05 pentru ARe urogenitală), care este un marker complex și sensibil al activității bolii. În afară de aceasta, în scala analogică vizuală a durerii (SAV) s-au înregistrat valori statistice semnificativ crescute în grupul pacienților cu forma mixtă a ARe (55,07±0,14) în comparație cu forma urogenitală (45,15±0,13) și cea enterocolitică (47,04±0,19), prezentând diferențe statistice semnificative (p<0,05).

**Concluzie.** În urma cercetării manifestării sindromului imunoinflamator și a activității bolii, artrita reactivă s-a evidențiat printr-un sindrom articular agresiv, cu valori crescute ale indicilor activității maladiei, fiind înalt numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, scorul DAREA înalt și sindromul algic caracterizat prin SAV. Cu o frecvență mare se depistează activitatea înaltă a bolii în cadrul formei mixte a ARe, urmate de forma urogenitală și apoi cea enterocolitică, demonstrând valori crescute ale indicilor specifici pentru forma mixtă NAD 7,1±0,08; NAT 8,75±0,02; DAREA 84,29±0,47; SVA 55,07±0,14. Această legătură a fost caracteristică și în cadrul expresiei sindromului imunoinflamator, care a predominat semnificativ în forma mixtă, comparativ cu alte forme ale ARe. Astfel, în forma mixtă a predominat VSH (31,5±0,22), PCR (64,71±0,16) și fibrinogenul (4,11±0,07). Dereglări în statusul imun umoral între grupuri nu au fost determinate, doar creșterea concentrației IgA peste valorile fiziologice ale normei.

#### Bibliografie selectivă

1. Arora S., Arora G. *Reiter's disease in a six-year-old girl*. In: Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2005, 71(4), p. 285-286.
2. Berlau J., Junker U., Groh A., Straube E. *In situ hybridisation and direct fluorescence antibodies for the detection of Chlamydia trachomatis in synovial tissue from patients with reactive arthritis*. In: J. Clin. Pathol. 2008, 51(11), p. 803-806.
3. Carter J.D. *Reactive arthritis: defined etiologies,*

*emerging pathophysiology, and unresolved treatment*. In: Infect. Dis. Clin. North Am. 2006, 20(4), p. 827-847.

4. Flagg S.D., Meador R., Hsia E., Kitumnuaypong T., Schumacher H.R. Jr. *Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis*. In: Arthritis Rheum. 2005, 53(4), p. 613-617.

5. Fox R., Calin A., Gerber R.C., Gibson D. *The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome*. In: Ann. Intern. Med. 2009, 91, p. 190-193.

6. Inman R.D. *Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors*. In: Adv Exp Med. Biol. 2009, 649, p. 300-309.

7. Isomäki H., Raunio J., von Essen R., Hämeenkorpi R. *Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland*. In: Scand. J. Rheumatol. 2008, 7(3), p. 188-192.

8. Kim S.H., Chung S.K., Bahk Y.W., Park Y.H., Lee S.Y., Sohn H.S. *Whole-body and pinhole bone scintigraphic manifestations of Reiter's syndrome*. In: Eur. J. Nucl. Med. 1999, 26(2), p. 163-170.

9. Kousa M., Saikku P., Richmond S., Lassus A. *Frequent association of chlamydial infection with Reiter's syndrome*. In: Sex. Transm. Dis. 2008, 5(2), p. 57-61.

10. Reveille J.D., Arnett F.C. *Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management*. In: Am. J. Med. 2005, 118(6), p. 592-603.

11. Rohekar S., Pope J. *Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis*. In: Curr. Opin. Rheumatol. 2009, 21(4), p. 386-390.

12. Sieper J., Fendler C., Laitko S., Sörensen H., Grienberg-Lerche C., Hiepe F. *No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis*. In: Arthritis Rheum. 1999, 42(7), p. 1386-1396.

#### Rezumat

În urma cercetării manifestării sindromului imunoinflamator și a activității artritei reactive, boala s-a evidențiat printr-un sindrom articular agresiv, cu valori crescute ale indicilor activității maladiei, fiind înalt numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, scorul DAREA înalt și sindromul algic caracterizat prin SAV. Cu o frecvență mare se depistează activitatea înaltă a bolii în forma mixtă a ARe, urmată de forma urogenitală și apoi de cea enterocolitică, demonstrând valori crescute ale indicilor specifici pentru forma mixtă DAREA.

#### Summary

Reactive arthritis is characterized by a significant increase in the index "DAREA" value estimate, which is a complex and sensitive marker of disease activity. In addition, visual analogue pain scale were recorded significantly higher values in patients with mixed form of reactive arthritis compared with urogenital form and intestinal.

#### Резюме

Реактивный артрит характеризуется значительным ростом индекса «DAREA», который является сложным

и чувствительным маркером активности заболевания. Кроме того, по визуальной аналоговой шкале боли были зафиксированы статистически значимо повышенные значения у больных со смешанной формой реактивного артрита по сравнению с урогенитальной и энтероколической формами.

## MEDICAMENTELE ȘI SARCINA ÎN REUMATOLOGIE

*Liliana Groppa*,<sup>1</sup> prof. univ., dr. hab. med.;  
*Svetlana Agachi*,<sup>1</sup> conf. univ., dr. med.;  
*Oxana Bujor*<sup>2</sup>, șef secție; *Lilia Taran*<sup>2</sup>, medic;  
*Rodica Usatîi*<sup>2</sup>, medic;  
*Nadejda Ganea*<sup>2</sup>, șef secție

<sup>1</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup> Spitalul Clinic Republican

Administrarea medicamentelor în cursul sarcinii, în particular în debutul acesteia, este o realitate cotidiană, care trezește o mare neliniște atât în tabăra medicilor, cât și în rândurile pacienților, și adesea duce la stoparea sau reducerea medicației din momentul diagnosticării sarcinii. Este oare fundamentat acest lucru? Această prudență este justificată numai în cazul în care beneficiul maternal nu va fi alterat profund pe parcursul celor 9 luni de sarcină. O evaluare terapeutică adecvată a pacientei și examenul sonografic vor aprecia raportul risc/beneficiu, ce constituie esența schemei decizionale pe parcursul acestei perioade foarte particulare.

Este absolut necesar de a prevedea și a evita riscul potențial pe care îl are medicația administrată. Prima parte de viață intrauterină (perioada embrionară) este perioada organogenezei. Ea se derulează pe parcursul a două luni după concepție și constituie perioada de risc pentru malformații (efect teratogen).

Din luna a doua până la naștere (viața fetală), impactul tratamentului este diferit: este afectată creșterea fetală, maturizarea histologică sau funcționarea organelor deja formate, efecte farmacologice directe asupra fătului și/sau nou-născutului.

Vom analiza câteva clase farmacologice de medicamente ce răspund celor mai actuale preocupări în reumatologie.

**1. Glucocorticosteroidii (GCS) și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS).** Pasajul transplacentar al GCS este foarte variat, în mare măsură depinde de moleculă. Prednizolonul și prednizonul (care trebuie să se transforme în prednizolon pentru a deveni activ) au cert câteva luni de reținere la nivelul fetal, până

când prednizolonul este metabolizat de placentă în prednizon inactiv [1]. La momentul actual se dispune de un număr important de date referitor la administrarea GCS pe parcursul sarcinii și numeroasele publicații nu denotă apariția unei frecvențe mai înalte de malformații, comparativ cu populația generală [2]. Câteva studii au adus date despre o posibilitate de apariție a defectului palatului dur și defectului buzei superioare la administrarea de GCS pe cale orală [3]. Retardul de creștere intrauterină (RCIU) și masa mică la naștere au fost semnalizate la mamele tratate timp îndelungat cu GCS sistemic (lupus, astmă, patologii inflamatorii cronice, femei cu organe transplantate). Nu se exclude și rolul acestor patologii în retardul de creștere, dar acest lucru este dificil de a fi pus în evidență și cuantificat. Este excepțională, dar posibilă influența GCS asupra suprarenalelor fetale și neonatale în cazul tratamentelor de întreținere cu prednizolon sau prednizon, utilizați în patologii maternale cronice [4]. Deci, menținerea sau instituirea tratamentului cu GCS poate fi prevăzută în timpul sarcinii, indiferent de termenul sarcinii și posologia utilizării. În acest caz, se recomandă supravegherea neonatală specială, având în vedere posibilele atingeri fetale (diureza, glicemia, greutatea).

Pentru AINS datele sunt diferite, dar nu este semnalizat nici un efect malformativ până la acest moment. În schimb, toate AINS (incluzând inhibitorii COX2 și aspirina în doze  $\geq 500$  mg/zi) posedă o toxicitate fetală și/sau neonatală cardiacă și/sau renală, adesea ireversibilă, chiar fatală, în particular după debutul lunii a VI-a de sarcină – 24 săptămâni de amenoree (SA). Aceasta explică contraindicația lor categorică începând cu termenul dat [5]. Atingerile descrise sunt consecința unei inhibiții a sintezei de prostaglandine fetale și neonatale, mecanism comun al tuturor AINS (incluzând aspirina  $\geq 500$  mg/zi și inhibitorii COX2). Este vorba de concreșterea parțială sau totală a canalului arterial, cu unele consecințe cardiace și vasculare, cu instalarea insuficienței cardiace ulterior, implicând arborele vascular pulmonar și o atingere a funcției renale fetale (oligo- sau anamnios, oligurie sau anurie, leziuni histologice renale [6, 7]). Această toxicitate este amplificată de o durată lungă de administrare. Dar accidente acute (insuficiența cardiacă, moartea fetală intrauterină) pot surveni și la administrări de durată scurtă. Aparatul cardiopulmonar și funcția renală a fătului este în funcție de organogeneza (primele 2 luni de sarcină) și maturizarea ulterioară, ce continuă pe tot parcursul gravidității, deci utilizarea AINS până la termenul de 24 SA în particular în prize cronice, trebuie să fie prudentă și maximal evitată.

**2. Sulfasalazina.** Este un antiinflamator intesti-



nal, utilizat în anumite reumatisme inflamatorii cronice. El este constituit dintr-o moleculă de acid 5-aminosalicilic, asociată unei molecule de sulfapiridină, scindate la nivelul colonului în acid 5-aminosalicilic și sulfapiridină, ultima este slab absorbită în intestin. Sulfasalazina trece bariera placentară umană și interferează cu absorbția intestinală și metabolismul foliaților [8]. Sulfasalazina nu este teratogenă la animale.

Datele clinice publicate actualmente referitor la administrarea sulfasalazinei pe parcursul gravidității nu semnalizează nici un efect teratogen atribuit acestei molecule [9, 10], în pofida unor rezultate contradictorii [11]. Salazopirina poate fi prescrisă oricare ar fi termenul gravidității. O suplimentare de acid folic va fi alăturată din principiu (5 mg/zi) pe parcursul întregii durate de tratament în timpul gravidității, pentru a evita diminuarea foliaților indusă de tratament.

**3. Hidroxiclorochina (plaquenil).** Hidroxiclorochina este un aminochinolon, derivat al chlorochinei. El se utilizează în lupus, artrita reumatoidă, dermatita actinică. Posologia zilnică este de la 200 până la 600 mg/zi. Această moleculă se caracterizează printr-un timp de înjumătățire foarte lung (30-60 de zile) și efecte adverse oculare. Experiența referitoare la administrarea hidroxiclorochinei la femeile însărcinate este destul de importantă la ziua de astăzi, deoarece există multe sute de paciente expuse pe întreaga perioadă de sarcină [12, 13]. Aceasta a permis de a pune în evidență pasajul transplacentar, determinarea concentrației materne și fetale echivalente la naștere [14]. Totodată, nici o atingere malformativă nu a fost atribuită acestui tratament și nici o repercuțiune oftalmologică pe parcursul perioadei postnatale a copilului [12, 15]. Deci, menținerea tratamentului cu hidroxiclorochină în timpul sarcinii este posibilă. Cu toate acestea, trebuie de ținut cont de profilul său (pasajul transplacentar înalt, timpul de înjumătățire lung, efecte adverse particulare), este necesar de a avea indicații stricte materne pentru continuarea tratamentului pe tot parcursul sarcinii.

**4. Metotrexat.** Este un antagonist al acidului folic, teratogen și embriolethal la animale. În clinică nici un element nu pare a fi evocator asupra fertilității feminine, în particular în posologii imunosupresive. Aproximativ 30 de copii și feteși malformați sunt raportați în literatură până în prezent, 20 dintre ei prezentau un tablou foarte omogen (malformația craniului, craniostenoză, hipoplazia unui anumit os al craniului), dismorfism facial (micrognatism, hipertelorisme), malformații reducționale de membre, RCIU și staturo-ponderale, foarte des se atestă cardiopatiile congenitale și macrocefaliile [16-18]. Frecvența acestui tablou este imposibil de a fi estimată, deoarece datele nu sunt bazate decât pe observații izolate.

Determinarea unei doze periculoase este foarte dificilă: în 1/3 de cazuri la mamele tratate cu doze scăzute (noncancerologice) au fost observate malformații. În fine, se pare că perioada de risc acoperă I trimestru al gravidității. Au fost raportați 50 de copii normali, fără malformații, inclusiv pe parcursul tratamentului cu doze forte în primul trimestru de sarcină (cancerologice).

În practică, atunci când se inițiază un tratament cu metotrexat la o femeie de vârstă fertilă, se va exclude prezența unei sarcini în evoluție și se va prescrie o contracepție eficace. Dacă se va planifica o graviditate, atunci metotrexatul va fi stopat. Preparatul este eliminat 80-90% în formă neschimbată și timpul de înjumătățire plasmatică este de la 3 la 4 ore după priza săptămânală în posologia reumatologică și cea dermatologică [19]. Eliminarea plasmatică a produsului este deci considerată completă în 24 de ore (5 semivieți), acest lucru este important pentru a lua decizia despre momentul întreruperii contracepției.

**5. Azatioprina** este un analog de bază purinică (adenozina, tioguanina). Este un prodrug inactiv, metabolizat în organism în 6-mercaptopurină, a cărei biodisponibilitate este mai mică decât a azatioprinei. Efectele sale adverse sunt influența asupra celulelor cu creștere rapidă (linia sangvină) și ficatul (colestază).

Azatioprina este mutagenă și cancerigenă in vivo și in vitro; anomalii cromozomiale tranzitorii au fost observate și la animale (encefalocel, defect al palatului dur, anomalii vertebrale la șoareci, malformații scheletice la iepuri, pierderi embrionare). Pasajul transplacentar al azatioprinei și 6-mercaptopurinei a fost pus în evidență în timpul întreruperilor gravidității și la nou-născuți. Concentrația fetală de metaboliți activi (6 tioguanin-nucleotid) este mult mai scăzută decât concentrațiile materne și metabolitul responsabil de toxicitatea hepatică a azatioprinei nu a fost regăsit la feteși [20]. Literatura furnizează numeroase date despre femeile tratate cu azatioprină pe parcursul gravidității, pe motiv de transplant de organe, patologii autoimune sau patologii inflamatorii cronice. Este vorba atât de studii mici cât și de cohorte foarte importante, au fost efectuate [21] și câteva studii comparative [22]. În ansamblu, în ciuda câtorva rezultate contradictorii, aceste numeroase publicații nu estimează un risc crescut de malformații, comparativ cu populația generală.

Studiul comparativ între femeile cu o patologie oarecare, care au stopat azatioprina cu 3 luni înainte de concepere, și femeile ce au prelungit tratamentul pe parcursul sarcinii nu a arătat un risc crescut de malformații la ultimele [23]. Marea majoritate a acestor studii au depistat o creștere a nașterilor premature



(de 4-5 ori mai mult decât în populația generală), o diminuare a greutatei medii la naștere. Însă, atunci când greutatea medie este ajustată la termenul gravidității, această diminuare deseori dispare. Participarea patologiei materne la ridicarea prematurității este certă, dar dificil de a fi apreciată.

Majoritatea cazurilor de toxicitate imunitară (absența imaginii timice, depresia imunității umorale și celulare) [24-26] sau hematologică (afectarea diferitor linii sangvine) [27] au fost raportate la nou-născuții din mame tratate cu azatioprina (125-150 mg/zi – doza cea mai frecvent folosită la femeile cu transplant de organ), în baza pasajului transplacentar de azatioprină sau/și de metaboliți [28]. Este, de asemenea, semnalat un risc crescut de infecții materno-fetale (în particular, cu CMV) în legătură cu imunosupresia indusă de tratament [23, 30]. Câteva studii au efectuat o supraveghere îndelungată a copiilor (100 de copii cu vârsta de la câțiva ani până la 18 ani), s-a căutat în special un eventual risc cancerigen după expoziția in utero la azatioprină [31]. În final, nu s-a semnalat o creștere a acestui risc (s-a raportat o hemoblastoză la vârsta de 18 luni și nici un alt caz izolat la acest număr mare de fetuși expuși), dar numărul totuși este prea mic pentru a putea exclude riscul în întregime.

Se pare că la momentul actual azatioprinei nu-i pot fi atribuite careva efecte teratogene asupra speciei umane și dezvoltarea gravidității pe fundalul acestui tratament nu trebuie să genereze neliniște. Urmarea tratamentului pe parcursul întregii vieți intrauterine poate avea consecințe directe sau indirecte asupra fătului sau nou-născutului: risc crescut de prematuritate (dar rolul patogenic este dificil de a fi apreciat) și efectele imunosupresive maternale și neonatale. Este deci de dorit ca beneficiul maternal de azatioprină să fie evaluat cu grijă. Atunci când oprirea sa nu poate fi discutată fără a lua în calcul echilibrul patologiei maternale, tratamentul va fi urmat cu ajutorul unei supravegheri obstetricale și neonatale adaptate (în special, în plan infecțios).

**6. Ciclosporina** exercită un efect imunosupresiv prin inhibiția reacțiilor imunitare mediate celular și prin inhibiția producției și eliberării limfochinelor. Efectele sale adverse sunt, în special, cele de ordin renal (insuficiența renală, hipertensiunea). Ciclosporina nu este mutagenă și nici teratogenă la animale. Alterarea histologică și funcțională renală sunt observate la distanță de la naștere la iepurii expuși la ciclosporină (10 mg/kg/zi).

Există în literatură numeroase serii de femei însărcinate ce au suportat transplant de organe expuse la ciclosporină [32, 33], efectivul total fiind câteva sute de pacienți, unde nu s-a relatat creșterea numărului de malformații. În același timp, este posibil un risc cres-

cut de infecții materno-fetale (în particular, CMV), ca o consecință a imunosupresiei maternale. Ciclosporina trece slab bariera placentară (5-20%) [34]. Nici o afectare renală nu a fost apreciată la momentul actual în urma supravegherii a 100 de copii expuși in utero după I trimestru de graviditate. Mai mult ca atât, nu s-a raportat nici o consecință hematologică particulară la copiii mamelor tratate cu ciclosporină pentru patologie autoimune pe durata gravidității [35]. În practică, continuarea tratamentului cu ciclosporină în cursul gravidității este posibilă, cu luarea în calcul a riscului crescut și a consecințelor obstetrico-pediatrie frecvente, în particular la femeile cu transplant (RCIU, HTA, preeclampsie etc.)

**7. Micofenolatul.** După absorbția sa este hidrolizat în acid micofenolic, care este forma activă a medicamentului. Micofenolatul are un efect antiproliferativ în particular pentru limfocitele T și B, efectele sale adverse principale sunt de ordin hematologic (leucopenie), digestive (diaree) și infecțioase. Micofenolatul nu se arată ca cancerigen în testele experimentale, dar genotoxicitatea totuși este raportată. În testele in vivo aberațiile cromozomiale sunt observate, în testele in vitro sunt negative.

Un efect teratogen este regăsit la șobolani și iepuri pe durata expunerii la doze inferioare celei care se atinge la adulții tratați în posologiile uzuale, s-au dezvoltat: agnatie, anoftalmie, exencefalie, hidrocefalie, anomalii ale peretelui toracic, hernie ombilicală, hernie diafragmatică, ectopie de rinichi sau absența lor.

La acest moment, 17 observații asupra copiilor sau feteșilor malformați au prezentat similitudini suficiente pentru a înainta micofenolatului proprietăți teratogene [36, 37]. Punctele comune ale acestor date sunt în esență anomaliile urechii externe în medie 15-17 cazuri (microotie, anotie cu atrezie sau absența conductului auditiv extern și reorganizarea oscioarelor), defect al palatului dur și al buzei superioare – în 9 cazuri [36-40]. Alte malformații sunt de ordin sporadic, atingeri ale extremităților, alte anomalii viscerale (microgantie, cardiopatie, anomalii renale, oftalmologice, agenezia corpului calos și hernii diafragmatice). Perioada de expoziție a acoperit toată perioada organogenezei. Frecvența efectului teratogen este imprevizibilă, și nu poate fi estimat la moment. Sunt unele publicații care raportează absența malformațiilor fetale la gravidele tratate cu micofenolat, dar aceasta nu ne permite să facem concluzii generalizate. Prin urmare, tratamentul cu micofenolat administrat pe parcursul sarcinii poate avea repercusiuni serioase asupra fătului, datorate proprietăților sale imunosupresive și efectelor sale adverse. S-a raportat un caz de copil născut la 35 SA, s-a apreciat concen-

trația plasmatică a micofenolatului, ce se situează la limitele terapeutice la adult, ceea ce vorbește despre un pasaj placentar important [41]. Acest copil a prezentat la naștere o anemie marcată (hidrops fetal), acompaniată de o ascită, un epanșament pleural și o hepatomegalie.

Suspiciunea înaltă de efecte teratogene ale micofenolatului este justificată la acest moment și merită să fie luată în considerație în momentul instituirii unui tratament la o femeie de vârstă fertilă; se cere un test de graviditate negativ și prescrierea unei contracepții eficiente pe parcursul întregii durate de tratament și luna când va surveni oprirea lui. Suspendarea micofenolatului poate fi prevăzută la o pacientă care dorește o sarcină, cu utilizarea mijloacelor de rezervă terapeutice adaptate. Dacă o graviditate a survenit din neatenție la o pacientă tratată cu micofenolat, el este schimbat cât mai curând posibil. Se va preconiza luarea la evidență neonatală pentru cercetarea malformațiilor mai frecvent observate actualmente (urechi, față, rinichi și inimă).

**8. Leflunomidul** este un imunomodulator/immunosupresor care are efecte antiproliferative, induse de mecanismul său de acțiune inhibiția sintezei nucleotidelor pirimidinice și diminuarea tirozinchinazei. Timpul de înjumătățire este lung (în jur de 2 săptămâni). El este teratogen la animale în doze similare cu cele ce sunt utilizate la om. Sunt descrise anomalii ale SNC la șobolani (anoftalmii, microcefalii și hidrocefalii), anomalii osoase la iepuri și atingeri multiple la șoareci (encefalite, defecte ale palatului dur, anomalii ale scheletului axial și cardiopatii). În plan clinic, există o experiență de aproximativ 80 de paciente expuse. O serie de 64 paciente, la care tratamentul a fost oprit la a 5-a SA, pentru care wash-out a fost efectuat pentru 95% dintre ele și rezultatul sarcinii a fost comparat cu cele din grupul-martor [42]. Pentru restul este vorba de observații izolate [43, 44]. Sinteza acestor date clinice nu permite de a observa actualmente un risc particular atribuit leflunomidului. La o pacientă care a dorit o sarcină sau la care graviditatea s-a dezvoltat pe fundalul tratamentului, se recomandă un wash-out cu colestiramină (sau cărbune) pentru diminuarea concentrației plasmatică de leflunomid. Continuarea gravidității este prevăzută cu o asociere ecografică conform anomaliilor descrise la animale. Din cauza datelor insuficiente referitor la profilul de siguranță al leflunomidului, se recomandă a fi stopată administrarea lui cu 2 ani înainte de conceperea sarcinii, cu efectuarea procedurii de wash-out, luând în considerație timpul lung de înjumătățire.

**Concluzii.** Este important a convinge pacienta de vârstă fertilă, care suportă afecțiuni reumatice și administrează medicație immunosupresivă sau citostati-

că, să folosească o metodă sigură de contracepție și să comunice medicului despre planificarea unei sarcini. Această decizie trebuie luată de comun cu medicul reumatolog, deoarece în multe cazuri medicația administrată poate avea efecte teratogene, totodată, stoparea ei ar putea duce la acutizări ale maladiei. Ideal ar fi ca tratamentul preconizat pentru perioada sarcinii să fi început înainte de concepere, pentru a putea evalua eficacitatea lui în asigurarea unui control suficient al bolii. Acest lucru poate fi realizat printr-o bună comunicare între pacient și medic, o analiză atentă a opțiunilor de gestionare, bazate pe cunoștințe temeinice și o conlucrare interdisciplinară – reumatolog, obstetrician, ecografist, medic de familie, neonatolog.

#### Bibliografie selectivă

1. Beitiniz I.Z., Bayard F., Ances I.G., et al. *The transplacental passage of prednison and prednizolon in pregnancy near term*. In: J. Pediatr., 1972, 81, p. 936-945.
2. Kallen B. *Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticosteroids*. In: Cleft Palate Craniofac J., 2003, 40, p. 624-628.
3. Carmichael S.L., Shaw G.M., Ma C., et al. *Maternal corticosteroid use and orofacial clefts*. In: Am J. Obstet. Gynecol., 2007, 197, p. 585 e1-7
4. Ng P.C., Wong G.W., Lam G.W., et al. *Effect of multiple courses of antenatal corticosteroid on pituitary-adrenal function in preterm infants*. In: Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 1999, 80, F213-6.
5. AFSSAPS. <http://www.afssaps.fr/content/download/17228/206702/version/1/file/lp-090227-grossesse-ains.pdf>.
6. Bavoux F., Bodiou C., Carlus C. *Fetal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents*. In: Arch. Fr. Pediatr. 1992, 49, p. 453-466.
7. Koren G., Florescu A., Costei A.M., et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: meta-analysis*. In: Ann Pharmacoter 2006, 40, p. 824-829.
8. Esbjorner E., Jarnerot G., Wranne L. *Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mother treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation*. In: Acta Pediatr Scand 1987, 76, p. 137-142.
9. Mogadam M., Dobbins 3rd W.O., Korelity Bl., et al. *Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulphasalazine and corticosteroids on fetal outcome*. In: Gastroenterology 1981, 80, p. 72-76.
10. Nielsen O.H., Andreasson B., Bondensen S., et al. *Pregnancy in ulcerative colitis*. In: Scand J. Gastroenterology 1983, 18, p. 735-742.
11. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M., et al. *Folic acid antagonist during pregnancy and the risk of birth defects*. N. Engl. J. Med., 2000, 343, p. 1608-1614.
12. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P., et al. *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue disease; a study of one hundred thirty-three cases compared with control group*. In: Arthritis Rheum, 2003, 48, p. 3207-3211.

13. Sperberg K., Hom C., Chao C.P., et al. *Systematic Review of hydroxycycloquine use in pregnant patients with autoimmune disease*. In: *Pediatr Reumatol Online J.*, 2009, p. 7:9.
14. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G., et al. *Evidence of transplacental passage of hydroxycycloquine in humans*. In: *Arthritis Rheum* 2002, 46, p. 1123-1124.
15. Clowse M.E., Magder L., Witter F., et al. *Hydroxycycloquine in lupus pregnancy*. In: *Arthritis Rheum* 2006, 54, p. 3640-3647.
16. Adam M.P., Manning M.A., Beck A.E., et al. *Methotrexate/misoprostol embryopathy: report of four cases resulting from failed medical abortion*. In: *AM J Med Genet A*, 2003, 123A, p. 72-78.
17. Lloyd M.E., Carr M., McElhatton P., et al. *The effect of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation*. In: *QIM* 1999, 92, 551-563.
18. Usta I.M., Nassar A.H., Yunis K.A., et al. *Methotrexate embryopathy after therapy for misdiagnosed ectopic pregnancy*. *Int J Gynecol Obstet* 2007, 99, p. 253-253.
19. Shwartz J.I., Agrawal N.G., Wong P.H., et al. *Examination of the effect of increasing doses of etoricoxibon oral methotrexate pharmacokinetics in patient with rheumatoid arthritis*. In: *J Clin Pharmacol* 2009, 49, p. 1202-1209.
20. de Boer N., Jarbanhan S.V., de Graff P., et al. *Azathioprine use during pregnancy, unexpected intrauterine exposure to metabolites*. In: *Am J Gastroenterol* 2006, 101, p. 1390-1392.
21. Polifka J.E., Friedman J.M. *Teratogen update: Azathioprine and 6-mercaptopurine*. In: *Teratology* 2002, 65, p. 240-261.
22. Goldstein L.H., Dolinsky G., Greenberg R., et al. *Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy*. In: *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007, 79, p. 696-701.
23. Langagergaard V., Peddersen L., Gislum M., et al. *Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study*. In: *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25, p. 73-81.
24. Cimaz R., Merigalli, Biggiogero M., et al. *Response to tetanus vaccination in infants exposed in utero to immunosuppressants for maternal autoimmune disorders*. In: *Lupus* 2007, 16, p. 129-132.
25. Cote C.J., Meuwssen H.J., Pickering R.J. *Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to mother during pregnancy*. *J Pediatr* 1974, 85, p. 324-328.
26. DeWitte D.B., Buiuck M.K., Cyran S.E., et al. *Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone*. In: *J Pediatr* 1984, 105, p. 625-628.
27. Cissoko H., Jonville-Bera A.P., Lenain H., et al. *Agranulocytosis and transitory immune deficiency after fetal exposure to azathioprine and mesalazine*. In: *Arch pediatr* 1999, 6, p. 1136-1137.
28. Saarikoski S., Seppala M. *Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus*. In: *Am J Obstet Gynecol* 1973, 115, p. 1100-1106.
29. Hayes K., Symington G., Maskay I.R. *Maternal immunosuppression and cytomegalovirus infection on the fetus*. In: *Aust N Z J Med* 1979, 9, p. 430-433.
30. Laifer S.A., Ehrlich G.D., Huff D.S., et al. *Congenital cytomegalovirus infection in offspring of liver transplant recipient*. In: *Clin Infect Dis* 1995, 20, p. 52-55.
31. Pahl M.V., Vaziri N.D., Kaufman D.J., et al. *Childbirth after renal transplantation*. In: *Transplant Proc* 1993, 25, 2727-27231.
32. Al-Khader A.A., Basri N., Al G., et al. *Pregnancies in renal transplant recipient-with a focus on babies*. In: *Ann Transplant* 2004, 9, p. 65-67.
33. Bar Oz, Hackman R., Einarson T., et al. *Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy> meta-analysis*. In: *Transplantation* 2001, 71, p. 1051-1055.
34. Bourget P., Fernandez H., Bismuth H., et al. *Transplacental passage of cyclosporine after liver transplantation* 1990, 49, p. 663.
35. Motta M., Ciardelli L., Marconi M., et al. *Immune system development in infants born to mother with autoimmune disease, exposed in utero to immunosuppressive agents*. In: *Am J Perinatol* 2007, 24, p. 441-447.
36. Shorner N.M., Steinhard J., Figiel J., et al. *Severe facial clefts in acrofacial dysostosis: a consequence of prenatal exposure to mycophenolat mofetil?* *Obstet Gynecol* 2008, 111, p. 483-486.
37. Sifontis N.M., Coscia L.A., Constantinescu S., et al. *Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolat mofetil or sirolimus*. In: *Transplantation* 2006, 82, p. 1698-1702.
38. Le Ray C., Coloumb A., Elefant E., et al. *Mycophenolat mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformation*. In: *Obstet Gynecol* 2004, 103, p. 1091-1094.
39. Perez-Aytes A., Iedo A., Boso V., et al. *In utero exposure to mycophenolat mofetil: a characteristic phenotype?* In: *Am J Med Genet A* 2008, 146A, p. 1-7.
40. Anderka M.T., Lin A.E., Abuelo D.N., et al. *Reviewing the evidence for mycophenolat mofetil as a new teratogene: case report and review of literature*. In: *Am J Med Genet A* 2009, 149A, p. 1241-1243.
41. Tjeertes I.F., Bastiaans D.E., van Ganzewinkel C.J., et al. *Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolat mofetil use*. *Perinatol* 2007, 27, p. 62-64.
42. Chambers C.D., Jonson D.L., Robinson L.K., et al. *Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy*. In: *Arthritis Rheum* 2010, 62, p. 1494-1503.
43. Chakravarty E.F., Sanchez-Yamamoto D., Bush T.M. *The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age; a survey of practice patterns and pregnancy outcomes*. In: *J Rheumatol* 2003, 30, p. 241-246.
44. De Santis M., Straface G., Cavaliere A., et al. *Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy*

and neonatal outcome. In: Ann Rheum Dis 2005, 64, p. 1096-1097.

#### Rezumat

Lucrarea reprezintă o revistă a literaturii, bazată pe 44 de surse bibliografice ce includ date științifice referitor la administrarea medicamentelor cu efecte antiinflamatoare, imunosupresoare, citostatice pacientelor cu patologii reumatologice pe parcursul sarcinii. Se aduc date privind la administrarea glucocorticosteroizilor, antiinflamatoarelor nesteroidiene, sulfasalazinei, hidroxichlorochinei, metotrexatului, azatioprinei, ciclosporinei, micofenolatului, leflunomidului. Se expun detaliat efectele farmacologice asupra embrionului, fătului și a nou-născutului, riscurile pe care le prezintă medicația respectivă, justificarea administrării unor medicamente (glucocorticosteroizii, sulfasalazina, hidroxichlorochina etc.) și renunțarea categorică la administrarea altora (metotrexat, leflunomid etc.).

#### Summary

There are a wide variety of medications available to treat patients with rheumatologic disease many of which are considered unsafe during pregnancy. It is important to tailor a treatment regimen that stabilises the woman's disease prior to conception, using medications that are

safe to continue throughout pregnancy and the postpartum period. Drugs that may be safely used during pregnancy include corticosteroids, plus several DMARDs, including sulfasalazine and hydroxychloroquine. Drugs recommended to be stopped before pregnancy include methotrexate and leflunomide.

#### Резюме

Данная работа представляет обширный литературный обзор, основанный на 44 библиографических источниках, которая включает в себя данные относительно назначения противовоспалительных, иммуносупрессивных, цитостатических средств пациенткам с ревматологическими заболеваниями на протяжении беременности. В работе приводятся сведения относительно использования глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, сульфасалазина, гидроксихлорокина, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина, микофенолата, лефлуномида. Описываются детально фармакологические эффекты на эмбрион, плод и на новорожденном, оправданное использование одних средств (глюкокортикостероидов, сульфасалазина, гидроксихлорокина и т.д.) и категорическое противопоказание других метотрексата, лефлуномида и т.д.).



## GASTROENTEROLOGIE

### CÂND TERAPIA DE MENȚINERE NU ESTE NECESARĂ PACIENȚILOR CU COLITĂ ULCEROASĂ?

*Svetlana Țurcan*<sup>1</sup>, dr. med., conf. cercet.,  
*Vlada-Tatiana Dumbrava*<sup>2</sup>, dr. hab. med., prof.  
univ., *Raisa Tănase*<sup>2</sup>, *Silvia Bârca*<sup>2</sup>,  
*Ina Romanciuc*<sup>1</sup>, dr. med.

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> IMSP Spitalul Clinic Republican

Colita ulceroasă (CU) reprezintă o maladie cronică inflamatorie a intestinului de etiologie neclarificată, caracterizată prin evoluție undulantă cu perioade alternante de pusee și remisiuni. Opțiunile terapeutice în CU includ tratamentul puseelor în scopul inducerii remisiunii și tratamentul antirecidivant, de menținere. Importanța terapiei de menținere este condiționată de faptul că acutizarea procesului inflamator din intestin, pe parcursul unui an după obținerea remisiunii clinice, survine la 38-82% din bolnavi în lipsa tratamentului antirecidivant [1, 2].

Administrarea aminosalicilatelor este considerată o metodă eficientă de menținere în CU [3, 4]. Conform metaanalizei recente Cochrane, consacrate administrării aminosalicilatelor pe cale perorală, pentru a preveni o acutizare a CU, este necesar de aplicat tratament antirecidivant la 6 bolnavi (number-needed-to treat 6) [1]. Combinarea căilor de administrare a preparatului (*per os* și *per rectum*) în studiile clinice a arătat o eficacitate mai înaltă, însă sub aspect practic acest avantaj se nivelează prin scăderea complianței pacienților la tratament (crește numărul de bolnavi ce nu respectă regimul terapeutic indicat) [3].

Concomitent, experiența clinică denotă perioade de remisiuni îndelungate, indiferent de administrarea medicamentelor, după instalarea remisiunii clinice la pacienții cu forme evolutive ușoare. Unii bolnavi, în pofida recomandărilor medicului, își elaborează strategii terapeutice proprii: administrează aminosalicilate în cure scurte în perioada activă a bolii, extinzându-le pe durate de 2-3 săptămâni – 3 luni. Această strategie poate fi eficientă la pacienții cu forme evolutive ușoare și moderate în caz de remisiune completă. Noi am presupus că tratamentul intermitent poate servi drept strategie alternativă la această categorie de bolnavi.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat în

Clinica de gastroenterologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada 2006-2010. În cercetare au fost incluși în ordine concomitentă și randomizați, pacienții la care s-a obținut remisiune clinică după tratamentul perioadei active a CU. Criteriile de includere au fost:

- vârsta mai mare de 18 ani;
- remisiune clinică stabilă mai mult de 4 săptămâni, menținută prin administrare de aminosalicilate;
- remisiune endoscopică (lipsa semnelor macroscopice de inflamație activă);
- extindere a leziunii în perioada ultimului puseu mai distal de unghiul lienal al colonului (rectită, rectosigmoidită cu sau fără implicarea colonului descendent);
- grad ușor sau moderat de activitate în timpul ultimei acutizări.

Criterii de excludere:

- forme extinse de CU (proximal de la unghiul lienal al colonului);
- pusee cu grad sever (inclusiv în anamnezic);
- obținerea remisiunii în urma corticoterapiei parenterale și/sau administrarea de durată a corticosteroizilor (mai mult de 3 luni);
- maladii cronice cu necesitatea administrării de durată a medicamentelor;
- afecțiuni grave ale tractului gastrointestinal, indiferent de administrarea medicamentelor (ciroza hepatică, sindrom de malabsorbție etc.).

Remisiunea stabilă clinică și endoscopică după perioada activă de grad ușor și moderat în caz de afectare distală a intestinului a fost diagnosticată la 68 pacienți. La 7 dintre acești bolnavi au fost prezente criteriile de excludere, iar 2 persoane au refuzat să fie incluși în cercetare. Restul pacienților (n=59) au fost randomizați consecutiv în raport 1:1. Astfel, 29 bolnavi au constituit grupul cu tratament de menținere permanent (TMP) și 30 – grupul cu tratament intermitent (TI). Pacienților din grupul TMP li s-a administrat zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazină/sulfasalazină în toată perioada studiului sau până la următorul puseu. Pacienții din grupul TI au luat zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazină/sulfasalazină pe parcurs a 3 luni, după care tratamentul era sistat. Bolnavilor acestui grup le-a fost recomandat ca în caz de apariție a primelor simptome sugestive pentru recrudescența bolii să înceapă folosirea a câte 1,5-2,0 g/zi de mesalazină/sulfasalazină timp de 7-10 zile și, în caz de remisiune clinică, să mai prelungească cura încă 3 săptămâni.

În caz de imposibilitate de obținere a unei remisiuni clinice stabile, pacientul a fost considerat ca bolnav în perioada activă a bolii.

Doi dintre pacienții grupului TMP, aflați în remisiune stabilă după 3 luni de tratament, au refuzat utilizarea ulterioară a aminosalicilatelor și au fost transferați în grupul TI. Astfel, după 3 luni s-a conturat repartizarea definitivă a pacienților: 27 în grupul TMP și 32 în grupul TI. Caracteristicile demografice ale pacienților acestor două grupuri sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

**Caracteristicile demografice în grupurile studiate**

Caracteristici	Terapia de menținere (n = 27)	Terapia intermitentă (n = 32)	P
Sexul, n (%)			
masculin	15 (55,6%)	18 (56,3%)	0,834 <sup>1</sup>
feminin	12 (44,4%)	14 (43,7%)	
Indexul masei corporale (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 ± 3,9	24,1 ± 4,2	0,708 <sup>2</sup>
Vârsta medie (ani)	41,3 ± 15,6	41,7 ± 15,0	0,921 <sup>2</sup>
Vârsta medie la debutul bolii (ani)	36,4 ± 15,3	36,5 ± 14,3	0,979 <sup>2</sup>
Durata bolii (ani)	4,9 ± 5,8	5,2 ± 5,2	0,835 <sup>2</sup>
Fumatul, n (%)			
nefumător	21 (77,8%)	26 (81,2%)	0,797 <sup>1</sup>
fost fumător	4 (14,8%)	3 (9,4%)	
fumător	2 (7,4%)	3 (9,4%)	

<sup>1</sup> = testul  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> = testul t Student

Grupurile de cercetare au fost comparabile după datele demografice (sexul, vârsta, vârsta de debut a bolii etc.) și după caracteristicile clinice (activitatea și extinderea CU, tratamentul etc.); pentru toate cazurile  $p > 0,05$  (tabelul 2).

Dinamica bolii și starea pacienților au fost apreciate după 6 și 12 luni, după 2 ani de urmărire sau în caz de recrudescență a bolii. În caz de recidivă a puseului se apreciau indicatorii CU, pentru a fi comparate între cele două grupuri de studiu. Pacienții pierduți din urmărire au fost considerați ca bolnavi în stare de acutizare (abordare *intention to treat*).

Tabelul 2

**Caracteristicile clinice în grupurile studiate**

Caracteristici	Terapia de menținere (n = 27)	Terapia intermitentă (n = 32)	P
Localizarea afectării, n (%)			
proctită	2 (7,4%)	3 (9,4%)	0,562 <sup>1</sup>
proctosigmoidită	20 (74,1%)	27 (84,2%)	
colită pe stânga	5 (18,5%)	3 (9,4%)	
Severitatea bolii, n (%)			

ușoară	10 (37,0%)	13 (40,6%)	0,796 <sup>3</sup>
moderată	17 (63,0%)	19 (59,4%)	
Tratamentul medicamentos, n (%)			
mesalazină/sulfasalazină oral	6 (22,2%)	5 (15,6%)	0,798 <sup>1</sup>
mesalazină rectal	2 (7,4%)	3 (9,4%)	
mesalazină/sulfasalazină oral și rectal	19 (70,4%)	24 (75,0%)	
Necesitatea corticosteroizilor	6 (22,2%)	5 (15,6%)	0,739 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> = testul  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> = testul t Student; <sup>3</sup> = testul exact Fisher

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul pachetului-standard „SoftStat Statistica 6”. Compararea valorilor numerice s-a efectuat prin criteriul Student. Parametrii nonnumerici au fost comparați prin metode nonparametrice utilizând  $\chi^2$  sau criteriul Fisher. Diferențele se consideră statistic veridice la un  $p \leq 0,05$ .

**Rezultatele obținute.** 59 de bolnavi cu CU în stadiul de remisiune stabilă clinică și endoscopică cu o durată de mai mult de 4 luni, menținută prin administrarea de aminosalicilate în doza nictimirală de 1,5-2,0 g, au participat la prima etapă a cercetării (6 luni de urmărire). Repartizarea pacienților pe grupuri și subgrupuri pe parcursul cercetării este reflectată în figura 1.

La prima etapă nici un pacient nu a fost pierdut din urmărire. În grupul TMP remisia s-a menținut la 25 persoane (78,1%), iar recidiva puseului CU a survenit la 7 bolnavi (21,9%). Diferențe veridice între grupurile de comparație nu au fost obținute,  $p=0,996$  (tabelul 3). Pusee de acutizare ușoară, care au dispărut după 4-5 săptămâni de tratament cu aminosalicilate, au fost prezente la 8 persoane pe parcursul primelor 6 luni și la 1 pacient recidiva puseului a dispărut fără administrare de medicamente.

După 12 luni dinamica bolii a putut fi apreciată la 21 bolnavi din grupul TMP și la 22 din grupul TI (au ieșit din studiu 1 pacient din grupul TMP și 2 din grupul TI). La acel moment remisiunea era prezentă la 14 bolnavi din grupul TMP (51,9% din numărul de pacienți incluși inițial în grup) și la 15 bolnavi din grupul TI (46,9% respectiv). Analiza comparativă a acestor indici nu arată diferențe statistic veridice,  $p=0,905$ . Pe parcursul perioadei analizate (ultimele 6 luni), acutizări de grad ușor, care au răspuns la cure scurte de aminosalicilate, au raportat încă 5 pacienți, dintre care 2 au suportat acutizare ușoară repetată pe parcursul a 12 luni.

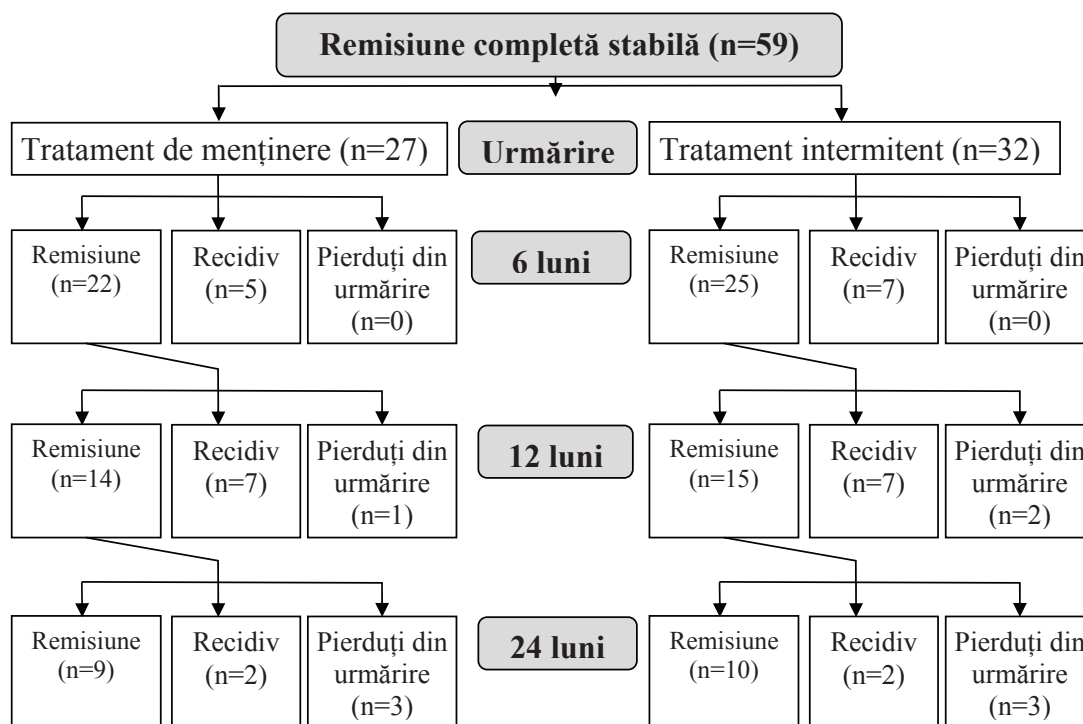


Figura 1. Repartizarea pacienților pe parcursul cercetării.

Tabelul 3

**Frecvența remisiunilor în grupurile studiate**

Termenul	Tratament de menținere (n = 27)	Tratament intermitent (n = 32)	P *
După 6 luni, n (%)			
remisiune persistentă	22 (81,5%)	25 (78,1%)	0,996
pierduți din urmărire	0	0	
După 12 luni, n (%)			
remisiune persistentă	14 (51,9%)	15 (46,9%)	0,905
pierduți din urmărire	1	2	
După 24 luni, n (%)			
remisiune persistentă	9 (33,3%)	10 (31,3%)	0,913
pierduți din urmărire	1+3	2+3	

\* = testul  $\chi^2$

La evaluarea dinamicii după 24 de luni de supraveghere remisiunea clinică s-a menținut la 9 bolnavi din grupul TMP (33,3% de la numărul celor incluși inițial în grup) și la 10 pacienți (31,3%) din grupul TI (p=0,913). Pe parcursul acestei perioade în grupul TI au fost menționate încă 7 pusee cu grad ușor al acutizării, 2 au avut acutizare repetată pe parcursul anului, cu răspuns favorabil la cure scurte de amino-salicilate.

În această cercetare la pacienții ambelor grupuri a fost apreciat gradul de activitate și extinderea procesului în acutizarea bolii (tabelul 4).

Tabelul 4

**Caracteristica acutizărilor ulterioare**

Acutizări	Tratament de menținere (n = 14)	Tratament intermitent (n = 16)	P *
Extinderea leziunii, n (%)			
cu extindere continuă	5 (35,7%)	9 (56,3%)	0,299
fără extindere continuă	9 (64,3%)	7 (43,7%)	
Severitatea bolii, n (%)			
ușoară	8 (57,1%)	6 (37,5%)	0,464
moderată	6 (42,9%)	10 (62,5%)	
Complicații, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	

\* = testul exact Fisher

În total recidiva puseelor a fost înregistrată la 14 bolnavi din grupul TMP (51,9% din numărul celor incluși inițial în grup) și la 16 (50,0%) din grupul TI (p=0,945). Pusee cu grad ușor al acutizării au fost prezente la 8 pacienți TMP (57,1% din numărul tuturor acutizărilor din grup) și la 6 bolnavi cu TI (37,5% respectiv). Pusee cu grad moderat s-au înregistrat la 6 persoane din grupul TMP (42,9%) și la 10 cu TI (62,5%). Cu toate că există tendința creșterii gradului de severitate a acutizărilor în grupul de pacienți cu TI, diferențele apreciate statistic nu sunt semnificative, p=0,464. O situație similară se observă și în privința extinderii leziunii în timpul puseului recidivant. În grupul TI s-a înregistrat un număr mai mare de pacienți (9; 56,3%) cu extinderea distală a zonei de inflamație, apreciată endoscopic, comparativ cu grupul

TMP (5; 35,7%), deşi diferenţele nu au semnificaţie statistică,  $p=0,299$ . În grupuri studiate nu au fost înregistrate cazuri de recidivă a puseelor cu grad sever şi complicaţii ale CU.

**Discuţii.** CU poate avea diverse variante evolutive. Există forme cu evoluţie uşoară, caracterizate prin acutizări rare şi lipsa de răspândire a zonei afectate, absenţa complicaţiilor pe parcursul perioadelor îndelungate de boală. Până în prezent nu au fost elaborate criterii stricte de prognostic al dinamicii bolii, însă a fost arătat că evoluţia bolii în primii doi ani este în corelaţie cu caracteristicile următorilor cinci ani [5]. Pentru altă patologie inflamatorie intestinală, boala Crohn, a fost demonstrată importanţa vindecării mucoasei tractului gastrointestinal pentru menţinerea remisiunii stabile [6]. În baza celor expuse anterior, noi am presupus că obţinerea remisiunii stabile clinice şi endoscopice la bolnavii cu forme uşoare şi extindere limitată de boală poate servi ca un predictor al evoluţiei benigne a CU. Pentru aceşti bolnavi tratamentul intermitent „la necesitate” cu aminosalicilate poate fi administrat ca alternativă a tratamentului permanent de menţinere. Rezultatele studiului confirmă această ipoteză. Cercetarea nu a evidenţiat avantaje ale terapiei de menţinere, comparativ cu metoda intermitentă, atât sub aspectul ponderii numerice a acutizărilor, cât şi din punct de vedere al severităţii bolii pe parcurs de 2 ani de supraveghere.

În literatura de specialitate relevantă nu am găsit lucrări consacrate studierii eficacităţii tratamentului de scurtă durată cu aminosalicilate. Însă datele obţinute de noi corespund rezultatelor publicate de Ardizzone S. et al., care nu au găsit avantaje ale terapiei de menţinere cu aminosalicilate faţă de administrarea placebo la bolnavii cu remisiuni stabile de CU cu extindere limitată [7].

Deşi evoluţia CU la nivelul cunoştinţelor actuale rămâne a fi un parametru dificil pentru prognozare, totuşi, în cazuri speciale de boală, atunci când se obţin remisiuni stabile, poate fi justificată din punct de vedere clinic şi economic aplicarea tratamentului intermitent. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru elaborarea criteriilor clare şi a indicaţiilor de transferare a pacienţilor la tratament intermitent.

**Concluzii.** La pacienţii cu forme de CU uşoare şi moderate în cazurile de obţinere a remisiunii clinice şi endoscopice stabile nu au fost observate avantaje ale aplicării tratamentului permanent de menţinere faţă de terapia intermitentă. Tratamentul intermitent poate fi recomandat acestei categorii de bolnavi după obţinerea remisiunii clinice şi endoscopice stabile (mai mult de 4 luni).

#### Bibliografie selectivă

1. Sutherland L., Macdonald J.K. *Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis*. In: Cochrane Database Systematic Review, 2006, CD000544.
2. Wildt S., Nordgaard I., Hansen U. et al. *A randomized double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis*. In: J. Crohn's Colitis, 2011, 5(2), p. 115-128.
3. Travis S., Stange E., Lemann M. et al. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management*. In: J. Crohn's Colitis, 2008, p. 2(2): 24-62.
4. Higgins P.D.R. *New keys to maintenance treatment in ulcerative colitis*. In: Dig. Dis., 2010, 28(3), p. 483-489.
5. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. *Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years*. In: Gastroenterology, 1994, 107, p. 3-11.
6. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, 4(1), p. 28-62.
7. Ardizzone S., Petrillo M., Imbesi V. et al. *Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission?* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13, p. 373 - 379.

#### Rezumat

Studiul a avut drept scop compararea eficacităţii tratamentului de menţinere şi tratamentului intermitent cu aminosalicilate la pacienţii cu forme de colită ulceroasă cu extindere limitată. Cercetarea a inclus 59 de pacienţi cu remisiune clinică şi endoscopică a bolii după suportarea puseului de severitate uşoară/moderată. 27 de bolnavi au administrat tratament de menţinere cu mesalazină şi 32 – tratament intermitent. Starea de remisiune s-a menţinut la 81,5% bolnavi din primul grup şi la 78,1% din grupul doi, la un interval de 6 luni de supraveghere; la 51,9% şi 46,9% respectiv – după 12 luni de urmărire şi la 33,3% şi 31,3% – după 24 de luni. Diferenţele dintre grupuri nu au valoare statistică. Severitatea şi extinderea leziunii în cursul puseelor ulterioare, de asemenea, nu s-au deosebit între grupurile de comparaţie. Avantaje ale tratamentului de menţinere permanent nu au fost obţinute. În aceste variante evolutive ale bolii, tratamentul de menţinere permanent, probabil, nu este necesar.

#### Summary

The aim of the study was to compare the effectiveness of long-term maintenance and intermittent therapy with aminosalicylates in patients with non-extensive ulcerative



colitis in remission. 59 patients who achieved clinical and endoscopic remission after mild-to-moderate relapse were included in the study. 27 patients received maintenance therapy with mesalazine 1,5-2 g/day and 32 patients – intermittent treatment. Remission persisted in 81,5% in the first group and in 78,1% in the second group at 6 months, in 51,9% and 46,9% respectively – at 12 months, in 33,3% and 31,3% – at 24 months. Differences were not statistically significant. The severity and extent of lesion in case of subsequent relapses were not statistically different in the groups. Continuous maintenance therapy showed no advantages over intermittent therapy in this category of patients. In such pattern of disease long-term maintenance therapy, probably, is not necessary.

#### Резюме

Целью исследования было сравнить эффективность длительной поддерживающей терапии и интермиттирующей терапии аminosалицилатами у пациентов с ограниченными формами язвенного колита в ремиссии. 59 пациентов в состоянии клинической и эндоскопической ремиссии после обострения заболевания легкой/умеренной степени тяжести были включены в исследование. 27 больных получали поддерживающую терапию месалазином и 32 – интермиттирующую терапию. Состояние ремиссии сохранялось у 81,5% больных в первой группе и у 78,1% – во второй после 6 месяцев наблюдения, у 51,9% и 46,9% соответственно – после 12 месяцев наблюдения и у 33,3% и 31,3% – после 24 месяцев. Различия статистически не значимы. Тяжесть и распространенность поражения при последующих обострениях также существенно не отличались в группах сравнения. Преимущества постоянной поддерживающей терапии не были выявлены у данной категории больных. При таком варианте течения заболевания длительная поддерживающая терапия, вероятно, не является обязательной.

### VIZIUNI MODERNE ASUPRA PATOGENIEI ȘI FACTORILOR DE RISC ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

*Svetlana Țurcan*, dr. în medicină,  
conf. cercetător

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

**Întriducere.** Bolile inflamatorii intestinale (BII), de care țin colita ulceroasă (CU) și boala Crohn (BC), reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe

probleme ale gastroenterologiei actuale. Din punct de vedere epidemiologic BII sunt mai puțin răspândite, comparativ cu alte maladii gastrointestinale, însă impactul lor medico-social este major, determinat de evoluția severă, invalidizantă, de abordările și tacticile terapeutice imperfecte. În plus, pe parcursul ultimelor decenii există tendința de creștere semnificativă continuă a răspândirii BII în diferite regiuni ale globului, inclusiv în Europa de Est.

**Ipoteze patogenetice actuale.** Cu toate că interesul savanților față de studierea BII are un istoric prelungit și s-au efectuat multiple cercetări pentru a clarifica cele mai diverse aspecte ale bolii, totuși, până în prezent etiologia CU rămâne necunoscută, iar patogenia este incomplet elucidată. Inițial a fost minuțios studiată **ipoteza infecțioasă** a BII. În calitate de agenți etiologici potențiali, au fost analizate diverse specii de microorganisme: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, paramicovirusuri etc. În rezultatul cercetărilor nu a fost, însă demonstrat rolul etiologic pentru oricare dintre microorganisme studiate [1]. Ulterior a fost propusă **ipoteza imunologică** în patogenia BII, care presupune un răspuns imun eronat, orientat împotriva florei intestinale condiționat-patogene și/sau antigenilor alimentari. Cercetările efectuate asupra influenței alergenilor alimentari (lapte, ouă etc.) în BII nu a demonstrat interacțiuni veridice. Mai promițătoare au fost studiile asupra microflorei intestinale, rolul patogenetic al căreia este prezentat în continuare.

În paralel se elabora **ipoteza genetică** în BII, susținută de existența diferențelor epidemiologice etnice și rasiale, a „acumulărilor” familiale de boală, a concordanței înalte printre gemeni. Însă lipsa concordanței absolute (100%) printre gemenii monoziгоți în această patologie sugerează implicarea și a altor factori, decât cei genetici. Astfel, BII se caracterizează prin implicarea câtorva gene și sunt influențate de factorii mediului ambiant [38].

Mecanismele posibile de interacțiune între aceste două grupuri de factori au stat la baza ipotezei patogenetice actuale, definite ca **ipoteză bifactorială (genetică și de ambianță)** – „a two-hit” hypothesis) (figura 1). În esență, această ipoteză se rezumă la influența factorilor externi asupra persoanelor cu susceptibilitate genetică, în rezultatul interacțiunii dintre sistemul imun și flora intestinală în apariția BII [2, 3].

**Rolul factorului genetic.** Dovezi care confirmă, la modul general, participarea factorilor genetici în patogeniza BII au fost obținute prin metode de cercetare clinico-genealogice: prezentarea încă în anii '60 ai secolului XX a cazurilor de boală familială [4] și descrierea concordanței gemenilor mono- și dizigoți [5].

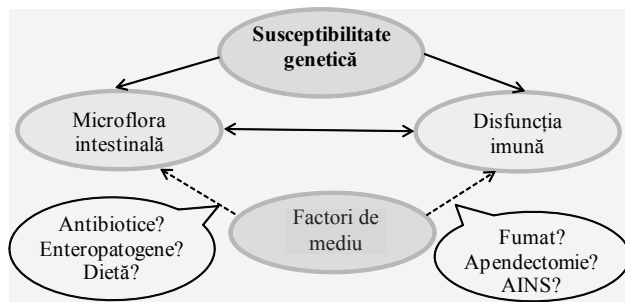


Figura 1. Ipoteza bifactorială în patogeneza BII ("two-hit" hypothesis [2]).

Publicațiile lui Hugot J.P. și coautorii (1996) au oferit primele date despre existența locusului susceptibilității la BC, situat pe cromozomul 16 uman. Acest locus a fost denumit IBD1 [6]. Cercetările în această direcție au continuat și după 5 ani de către două grupuri de cercetători independente a fost descoperită gena NOD2 [7, 8]. Mai târziu nomenclatura genei NOD2 a fost înlocuită cu CARD15. Termenul CARD (*Caspase Recruitment Domain*) se descriează: domeniul reglator al activării caspazelor. Caspazele reprezintă un grup de enzime participante la apoptoză. Literatura actuală folosește ambele abrevieri, deseori combinate: NOD2/CARD15. Gena NOD2/CARD15 este responsabilă de activarea factorului nuclear, care reglează expresia majorității citochinelor proinflamatorii și răspunsul la polizaharidul bacterian. Astfel, această genă este o componentă indispensabilă a proceselor de reglare a răspunsului imun și a permeabilității barierei intestinale. Rezultatele cercetărilor efectuate în diferite țări au confirmat legăturile dintre susceptibilitatea genetică la BC și gena NOD2/CARD15. Însă, există opinia că această genă este responsabilă doar de unele forme ale BC și nu este caracteristică cazurilor sporadice de boală [10].

După descoperirea locusului IBD1, Satsangi J. și coautorii au identificat încă un locus de susceptibilitate la BII, situat pe brațul lung al cromozomului 12, care a fost denumit IBD2, dar și locusuri pe cromozomii 3 și 7 [11]. Ulterior a fost demonstrată existența legăturilor dintre BII și genele complexului principal de histocompatibilitate (HLA), localizate pe brațul scurt al cromozomului 6. Se cunoaște că sistemul HLA are rol determinant în procesele de reglare a statutului imun. Există multe cercetări care relatează un grad înalt de polimorfism genic al complexului principal de histocompatibilitate în această patologie, vizând diverse grupuri etnice și populaționale. Astfel, markeri genetici ai CU la locuitorii Italiei s-au determinat HLA19 și DR2 [12], în Finlanda – DR1, DR6, Cw7 [13], în Japonia – DR4, Drw6 [14], în India – A19 și Cw6 etc. Aplicarea în ultimii ani a ADN-ge-

notipării prin metoda de polimerizare în lanț a permis efectuarea cercetărilor mai performante: în prezent sunt cunoscute mai mult de 1000 de alele ale sistemului HLA, comparativ cu 150 în anul 1991, confirmând individualitatea genetică a fiecărei persoane. Cunoștințele actuale în acest domeniu sugerează că genele HLA determină nu doar susceptibilitatea la BII, dar, posibil, și caracterul evolutiv al bolii. Însă determinarea markerilor HLA nu se folosește pe larg în scopuri de diagnostic sau de prognozarea evoluției bolii, având în vedere sensibilitatea și specificitatea joase [15].

Consolidarea internațională a cercetărilor genetice și aplicarea noilor metode de genotipare au condus la acumularea unui volum mare de date referitor la asocierea polimorfismului diferitelor gene și a susceptibilității generale către BII sau către anumite forme clinice de CU și/sau BC. Astfel, a fost prezentată legătura dintre CU și polimorfismul următoarelor gene: IL-10, IL-23R, IL12b(p40) – responsabile de răspunsul imun; JAK2 – de transmiterea semnalelor în sistemul imun; STAT2 – de factorul de transcripție; TNFSF15, TNFRSF6B – de răspunsul imun și apoptoză; ATG16L1 – de autofagie, PSMG1, MUC19 – de componentele proteică și mucoasă a intestinului și multe altele [16, 17].

Astfel, au fost identificați un șir de factori ce confirmă implicarea mecanismelor genetice în patogeneza BII. Cunoștințele actuale referitor la polimorfismul genic în BII sugerează existența câtorva forme de boală (posibil unități nozologice distincte), dependente de diverse locusuri genetice [18]. În pofida progreselor științifice, genetica BII încă nu este pe deplin elucidată. În prezent continuă cercetările pentru a propune noi candidați – gene cu rol determinativ al susceptibilității și al caracterului evolutiv al BII.

**Rolul sistemului imun.** Cercetările de pionierat au fost efectuate în anii '60-80 ai secolului XX și au demonstrat că fenomenele imunologice din cadrul BII sunt cele sistematizate în clasificarea de bază. Unele date clinice, morfologice și imunologice la modul indirect sugerează natura autoimună a BII și au contribuit la studierea impactului posibil al anumitor antigeni și anticorpi. Cei mai importanți sunt:

- autoanticorpii pANCA – anticorpi față de zona perinucleară a neutrofilelor, care se decelează la 50-90% bolnavi cu CU și la 5-20% pacienți cu BC [19];
- anticorpii ASCA – anticorpi față de antigenii *Saccharomyces cerevisiae*, mai caracteristic BC; de celat la 50-90% bolnavi cu BC și la 10% în CU [19];
- anticorpi față de componentele bacteriene: porina membranei externe a *E. coli* – *Omp C* (*outer membrane porin C*) și antigenul *Pseudomonas fluorescens* – I2 [20];

- un grup nou – anticorpi față de glicanele peritelui bacterian: ACCA (*anti-chitobioside carbohydrate antibodies*), ALCA (*anti-laminaribioside carbohydrate antibodies*), AMCA (*anti-mannobioside carbohydrate antibodies*) [21].

Determinarea concomitentă a pANCA și ASCA contribuie la diferențierea CU și BC: fenotipul pANCA+/ASCA- este de 19 ori mai frecvent în CU, iar fenotipul pANCA-/ASCA+ are o frecvență de 16 ori mai mare la bolnavii cu BC [22].

Există relatări care sugerează existența legăturilor dintre unele tipuri de anticorpi și formele evolutive ale BII. Astfel, s-au determinat niveluri crescute de pANCA în colitele pe stânga, rezistente la tratamentul cu steroizi [23]; prezența ASCA este caracteristică variantelor evolutive stenozante și penetrante ale BC; creșterea nivelului de Omp C și I2 a fost asociată cu evoluția severă a CU și cu necesitatea efectuării colonectomiei [20]. Clasele noi de anticorpi – ACCA, ALCA și AMCA – au demonstrat sensibilitate și specificitate înalte pentru BC (respectiv 77,4% și 90,6%) și necesită cercetări ulterioare, care ar permite utilizarea acestora în scopul performanței diagnosticării în stadiile timpurii ale BII [21].

O direcție nouă și de perspectivă a cercetărilor imunologice din cadrul BII este studierea mecanismelor de interacțiune locală a celulelor imunocompetente, realizată prin intermediul citochinelor. Spectrul de acțiune al citochinelor este larg, dar din punct de vedere al efectelor asupra inflamației, tradițional, acestea se divizează în citochine proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IF- $\gamma$  etc.) și antiinflamatorii (IL-4, IL-10, IL-13, antagoniștii receptorilor IL-1 etc.). În BII a fost demonstrată creșterea importantă a citochinelor proinflamatorii. Cel mai bine studiat și demonstrat este rolul TNF- $\alpha$ , care posedă un spectru larg de acțiuni biologice: stimulează chemotaxisul granulocitelor și monocitelor spre focarul inflamator, stimulează fagocitoza, producerea altor citochine proinflamatorii, activarea T- și B-limfocitelor etc. În CU și BC se decelează creșteri importante ale concentrației de TNF- $\alpha$  în sânge și în lichidul culturilor de celule ale stratului mucoas colonic [24]. Prin introducerea anticorpilor neutralizanți, a fost demonstrat rolul-cheie al TNF- $\alpha$  în dezvoltarea inflamației și destrucției în BII. Introducerea anticorpilor neutralizanți ai efectelor TNF- $\alpha$  a depășit limitele cercetărilor experimentale și de mai mult de un deceniu este o intervenție terapeutică utilizată în medicina practică. Infliximabul, care conține anticorpi monoclonali împotriva TNF- $\alpha$ , este unul dintre remediile cele mai eficiente de tratament al formelor severe de CU și BC.

De la începutul anilor '90 ai secolului XX, se consideră că procesele de reglare a imunității corelează

cu funcția subpopulației CD4+ de T-limfocite (celule T-helperi: Th1 și Th2), care se deosebesc prin profilul de citochine produse. Celulele Th1 sunt secretoare de IF- $\gamma$  și TNF- $\alpha$ , iar celulele Th2 – de IL-4, IL-5, IL-6 și IL-10. Celulele Th1 și Th2 se află în interacțiune cu relații antagoniste – citochinele stimulează funcțiile proprii subpopulației și inhibă funcțiile subpopulației opozite. Cu toate că până în prezent nu sunt clarificate pe deplin interacțiunile verigilor Th1 și Th2 ale imunității în BII, totuși, opinia generală este că în CU prevalează activitatea componentei Th2 a imunității, iar în BC – a componentei Th1 [26].

În secolul XXI crește interesul savanților pentru studierea imunității înăscute și a mecanismelor implicate în procesele de reglare a acesteia. După câțiva ani de la descoperirea genei NOD2, s-au obținut dovezi că gena este responsabilă de codificarea activității și a caracterului imunității înăscute. Ulterior au mai fost descoperite gene responsabile de răspunsul imun înăscut (TLR2, TLR3, TOLLIP, MUC3A, în total se studiază mai mult de 20 de gene), în particular, cele care codifică activitatea celulelor *natural killer*, toleranța față de unii antigeni (inclusiv antigenii florei intestinale) etc. S-a relatat despre legătura dintre aceste gene și susceptibilitatea la BII [27].

În aria de interes științific al cercetătorilor din domeniul patogenezei BII, apare o direcție nouă – studierea autofagocitozei. Autofagocitoza este definită ca proces apărut în rezultatul evoluției, care oferă posibilitatea de autoepurare a mediului intracelular în celulele eucariote [27]. Anumite sectoare din citoplasma celulelor și chiar organite întregi sunt captate de membrana izolatorie și digerate în autofagosome cu participarea organitelor litice specializate, denumite autolizosome. Importanța particularităților autofagocitozei în patogeneza BII este menționată în cercetările recente [28]. Au fost identificate genele ce codifică autofagocitoza (ATG16L1, IRGM) și s-a demonstrat existența susceptibilității la BC în asociere cu expresia specială a acestor gene. Studierea mecanismelor reglatoare ale imunității înăscute și autofagocitozei este încă la etapa inițială și necesită cercetări în continuare, în scopul clarificării rolului acestor procese în patogeneza BII.

Cu toate că aspectele imunologice ale BII, la fel ca și cele genetice, sunt elucidate doar parțial, este cert faptul că studierea în complex a fenomenelor imunologice în CU și BC pe viitor va favoriza înțelegerea mai bună a mecanismelor patogenetice, dar și va contribui la elaborarea noilor metode eficiente de tratament al acestor afecțiuni.

**Rolul microflorei intestinale.** Începând de la etapele inițiale de studiere a BII, interesul savanților era orientat spre studierea florei intestinale. Primele cercetări



aveau ca scop identificarea microorganismelor cu rol de agent etiologic, însă un astfel de agent cauzal nu a fost găsit. Pe parcursul ultimului deceniu, căutările se reorientează în direcția studierii microorganismelor intestinale nepatogene obligatorii și tranzitorii. În prezent este acumulată o bază impunătoare de dovezi în favoarea rolului patogenetic primordial al florei intestinale în BII [29]. Cele mai convingătoare dovezi vizând rolul primordial al microorganismelor intestinale în dezvoltarea BII au fost oferite de cercetările experimentale. La majoritatea modelelor experimentale, indiferent de acțiunea patogenă, a lipsit inflamația intestinală cronică, dacă animalul a fost plasat și menținut în condiții sterile. Suplimentarea ambianței acestor animale cu floră normală a condus la dezvoltarea colitei în termene scurte. Aceste rezultate au contribuit la apariția și acceptarea paradigmei „*nu-s bacterii – nu-i colită*”. Se presupune că anumiți antigeni ai florei intestinale sunt triggerii cascadei de reacții imunologice, rezultante prin colită la indivizii cu susceptibilitate genetică. Însă antigenii-triggerii, în cazul existenței acestora, încă nu au fost identificați.

Efectul terapeutic al probioticelor asupra evoluției BII este un argument în favoarea rolului patogenetic al disbiozei în aceste afecțiuni. Prin trialuri clinice controlate au fost demonstrate efecte terapeutice favorabile în CU prin administrarea probioticelor [30]. Totodată, în contextul BII se cunoaște despre rolul protectiv nu doar al florei intestinale obligatorii, dar și al unor paraziți intestinali. Spre exemplu, una dintre publicațiile recente ale grupului de cercetători din Germania [31] relatează o asociere între invazia de helminți și riscul scăzut de dezvoltare a BC. În opinia unor savanți, helmintozele contribuie la menținerea activității imunității înnăscute și dobândite, astfel prevenind devierea reacțiilor imunologice în direcția reactivității patologice [32]. Au fost publicate primele rezultate despre eficacitatea tratamentului cu helminți atât în CU, cât și în BC [34].

Acumularea datelor referitor la reducerea riscului de dezvoltare a BII la persoanele cu helmintoze, parazitoze și alte infecții intestinale, concomitent cu datele epidemiologice (răspândirea minimală a BII concomitent cu răspândirea înaltă a invaziilor cu helminți în Africa, Asia de Sud și Asia de Sud-Est) a condus la apariția „*ipotezei igienice*” în etiopatogenia BII [34]. De pe pozițiile acestei ipoteze, minimizarea expunerii la acțiunea cronică a diverselor microorganisme cu transmisie intestinală, mai ales în perioada copilăriei (condiții de trai cu standarde igienice înalte), conduce la scăderea toleranței sistemului imun al intestinului și, consecutiv, la dezvoltarea locală a inflamației. Inflamația în aceste cazuri se datorează activității florei patogene, dar și a celei condiționat-patogene și nepa-

togene. Cu toate că „*ipoteza igienică*” nu este susținută unanim de experți, totuși, este mare probabilitatea că factorii de mediu participă în dezvoltarea BII.

**Rolul factorilor de mediu.** La factorii de ambianță, probabil implicați sau cu impact demonstrat asupra BII, se referă *factorii igienici*: calitatea apei potabile, existența sistemului centralizat de canalizare, a apei calde, calitatea prelucrării alimentelor, păstrarea alimentelor în condiții de frigider și congelator, numărul membrilor familiei, disponibilitatea de dormitoare individuale și alți factori habituali [1]. Opinia unor savanți despre nivelul înalt al normelor igienice ca factor de risc pentru BII este susținută indirect și de cercetările epidemiologice.

Există numeroase publicații științifice consacrate asocierilor posibile dintre BII și *particularitățile de alimentație*. Dieta săracă în fibre alimentare, dar cu conținut exagerat de hidrocarburi rafinate, grăsimi de origine animală, margarină, fast foods a fost propusă ca factor de risc pentru BII. Indicii de morbiditate în creștere a BII în zonele anterior „favorabile” (Europa de Est, Asia) pot avea explicația „accidentalizării” dietei, alimentația tradițională fiind substituită de cea caracteristică societăților occidentale. Cu toate că există multe cercetări rezultatele cărora sugerează existența asocierilor între particularitățile de alimentație și BII, totuși, până în prezent nu au fost oferite dovezi convingătoare a implicării directe în patogenza CU sau BC a factorilor dietetici. În opinia lui Russel și coautorii [35], riscurile alimentare sunt determinate mai puțin de factorii dietetici, dar preponderent de alți factori ce caracterizează modul de viață occidental („*modern lifestyle*”).

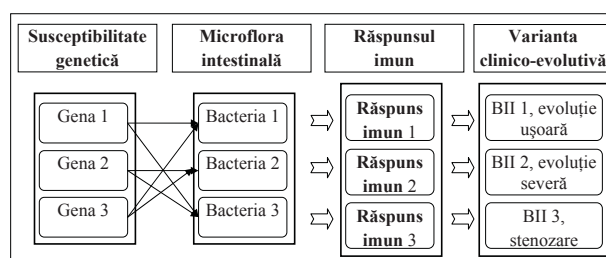


Figura 2. Interacțiunile dintre factori patogenetici [37].

A fost studiat și impactul *fumatului* asupra diverselor forme de BII. Fumatul sporește riscul apariției BC și agravează evoluția acesteia, fumătorii mai des necesită tratament steroid și imunosupresiv, dar și intervenții chirurgicale, obținându-se rezultate terapeutice mai slabe; renunțarea la fumat ameliorează evoluția bolii [36]. În cazul CU situația este inversă: fumatul scade riscul dezvoltării bolii, ameliorează evoluția, reduce riscul colonectomiei; renunțarea la fumat în CU agravează evoluția bolii și prognosticul.



Indiferent de rezultatele studiilor, fumatul nu va fi recomandat bolnavilor cu CU, deoarece efectul asupra bolii se nivelează de acțiunea nefavorabilă asupra sistemelor cardiovascular și respirator.

Totalizând cele expuse, putem presupune că factorii de mediu, asociați cu BII, posibil, își exercită acțiunea prin intermediul florei intestinale (spre exemplu, particularitățile alimentației, factorii igienici etc.) și al sistemului imun, iar dereglările florei intestinale și ale statutului imun la persoanele cu susceptibilitate genetică conduc spre apariția inflamației cronice în intestin.

**Concluzii.** Interacțiunile dintre susceptibilitatea genetică, caracterul atacului antigenic al microflorei intestinale și caracterul răspunsului imun la această agresiune antigenică sunt mecanisme complexe și necesită studiere în continuare. În mod schematic aceste legături sunt reprezentate în figura 2. Caracterul și particularitățile acestor interacțiuni, probabil, determină nu doar apariția BII, dar și fenotipul bolii, exprimat prin varianta clinico-evolutivă.

#### Bibliografie selectivă

- Lakatos P. *Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress?* In: *Dig. Dis.*, 2009, 27(3), p. 215-225.
- Kaser A., Zeissig S., Blumberg R. *Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future?* In: *Dig. Dis.*, 2010, 28(3), p. 395-405.
- Fiocchi C. *The multifactorial pathogenesis of IBD.* *Inflam. bowel disease – Diagnostic and therapeutic strategies.* Falk Symposium 154. Moscow, 2006, p. 21-22.
- Kirsner J.B., Spencer J.A. *Family occurrence of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis.* In: *Ann. Intern. Med.*, 1963, 59, p. 133-144.
- Jewell D.P. *Genetic basis of inflammatory bowel disease.* Inflammation in the intestinal tract: pathogenesis and treatment. Falk symp. 169, 2009, Kiev, p. 17-19.
- Hugot J.P., Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C. et al. *Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16.* In: *Nature*, 1996, 379(6), p. 821-822.
- Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H. et al. *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.* In: *Nature*, 2001, 411(4), p. 599-603.
- Ogura Y., Inohara N., Benito A. et al. *NOD2, a NOD1-Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- $\kappa$ B.* In: *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, p. 4812-4818.
- Duer R.H. *Genome-wide association studies herald a new era of rapid discoveries in inflammatory bowel disease research.* In: *Gastroenterol.*, 2007, 132, p. 2045-2062.
- Cho J.H., Weaver C.T. *The genetics of inflammatory bowel disease.* In: *Gastroenterol.* 2007, 133, p. 1327-1339.
- Satsangi J., Parkes M., Louis E. et al. *Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12.* In: *Nat. Genet.*, 1996, 14, p. 199-202.
- Perri F., Annese V., Pieroli A. et al. *HLA antigens and pANCA define ulcerative colitis as a genetically heterogeneous disorder.* In: *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, 30(1), p. 56-61.
- Leidenius M.N.K., Koskimies S.A., Kellokumpu I.H., Hockerstedt K.A.V. *HLA antigens in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis.* In: *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scandinavica*, 1995, 103 (7-8), p. 519-524.
- Masuda H., Nakamura Y., Tanaka T., Hayakawa S. *Distinct relationship between HLA-DR genes and intractability of ulcerative colitis.* In: *J. Gastroenterol.*, 1994, 89, p. 1957-1962.
- Cassinotti A., Birindelli S., Clerici M. et al. *HLA and autoimmune digestive disease: a clinically oriented review for gastroenterologist.* In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, 104, p. 195-217.
- Fiocchi C., *Susceptibility Genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand?* In: *Dig. Dis.*, 2009, 27(3), p. 226-235.
- Schreiber S., *Clinical implications of genetic findings in inflammatory bowel disease.* In: *Inflammation in the intestinal tract.* Falk symposium 169, Kiev, 2009, p. 18-19.
- Fowler E.V., Doecke J., Simms L.A. et al., *ATG16L1 T300A shows strong association with disease subgroups in a large Australian IBD population: further support for significant disease heterogeneity.* In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, 103, p. 2519-2526.
- Quinton J.F., Sendid B., Reumax D. et al., *Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role.* In: *Gut*, 1998, 42, p. 788-791.
- Marcelletti J., Moskowicz D., Stempak J et al., *Anti-microbial antibody markers as prognostic indicators of inflammatory bowel disease course.* In: *Gastroenterol.*, 2005, 128 (suppl. 4), A 305.
- Altstock R., Shtevi A., Karban A. et al., *Improved IBD diagnosis via ELISA detecting novel antibodies: ACCA, ALCA and AMCA.* In: *Gastroenterol.*, 2005, 128 (suppl. 4), A 303.
- Schwarz S., Ammirati M. et al., *Identification of indeterminate colitis using PANCA and ASCA.* In: *Gastroenterol.*, 2000, 118 (suppl.2), A 1891.
- Dotan I., *New serologic markers for inflammatory bowel disease diagnosis.* In: *Dig. Dis.*, 2010, 28(3), p. 418-23.
- Genunche-Dumitrescu A., Mitrut P., Badea D., Badea M., *The serum level of cytokines (IL-1, IL-6) and TNF- $\alpha$  in patients with inflammatory bowel disease.* In: *Mechanisms of intestinal inflammation.* Falk Workshop. Dresden, 2007, p. A 14.
- Atreya R., Neurath M.F., *Chemokines in inflammatory bowel disease.* In: *Dig. Dis.*, 2010, 28(3), p. 386-394.
- Zeitz M., *Immunoregulation: Crohn's disease versus ulcerative colitis.* In: *Inflammatory bowel disease – Diagnostic and therapeutic strategies.* Falk Symposium 154. Moscow, 2006, p. 25-26.
- Deretic V., *Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease.* In: *Dig. Dis.*, 2009, 27(3), p. 246-251.
- Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D. et al., *Genome-wide association study identifies new susceptibility*

*loci for Crohn's disease and implicates autophagy in disease pathogenesis.* In: Nat. Genet., 2007, 39, p. 596-604.

29. Lakatos P.L., Fischer S., Lakatos L. et al., *Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"?* In: World J. Gastroenterol., 2006, 12, 1829-1840.

30. Makharia G.K., Sood A. Midha V., *A randomized double blind, placebo-controlled trial of a probiotic preparation, VSL#3, for the treatment of mild to moderate active ulcerative colitis.* In: Gastroenterol., 2008, 701, p. 861-866.

31. Hafner S., Timmer A., Herfart H. et al., *The role of domestic hygiene in inflammatory bowel disease: hepatitis A and worm infestation.* In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, 20, p. 561-566.

32. Buening J., Homann N., von Smolinski D. et al., *Helmints as governors of inflammatory bowel disease.* In: Gut, 2008, 57, p. 1182-1183.

33. Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. et al., *Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial.* In: Gastroenterol., 2005, 128, p. 825-832.

34. Bach J.F., *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.* In: N. Engl. J. Med., 2002, 347, p. 911-920.

35. Russel M.G.V.M., Engels L.G., Muris J.W. et al., *"Modern life" in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors.* In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, 10, p. 243-249.

36. Bernstein C.N., Rawsthorne P., Cheang M. et al., *A population-based case control study of potential risk factors for IBD.* In: Am. J. Gastroenterol., 2006, 101, p. 993-1002.

37. Dubinsky M., *What is the role of serological markers in IBD? Pediatric and adult data.* In: Dig. Dis., 2009, 27(3), p. 259-268.

38. Бочков Н.П., *Генетические основы болезней кишечника.* В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999, 6, с. 7-13.

#### Rezumat

Articolul reflectă opiniile moderne privind mecanismele patogenice ale bolilor inflamatorii intestinale. Sunt analizate ipotezele patogenetice actuale și rolul factorilor genetici și imunologici, inclusiv caracteristicile de imunitate înăscută și adaptivă. Sunt descrise mecanismele posibile de influență a dereglărilor de microfloră intestinală și a factorilor mediului asupra apariției și progresiei de inflamație cronică nespecifică în intestin.

#### Summary

In the article is reflected current view on the pathogenetic mechanisms of the onset and progression of inflammatory bowel disease. Actual pathogenetic hypotheses are examined and the role of genetic and immunological factors including characteristics of innate and adaptive immunity is analyzed. Possible mechanisms of influence of intestinal microflora and environmental factors on the initiation and progression of chronic nonspecific inflammation of the intestine are described.

#### Резюме

В статье отражены современные взгляды на патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника. Рассмотрены актуальные патогенетические гипотезы и проанализирована роль генетических и иммунологических факторов, в том числе особенностей врожденного и приобретенного иммунитета. Описаны возможные механизмы влияния изменений микрофлоры кишечника и факторов окружающей среды на возникновение и прогрессирование хронического неспецифического воспаления в кишечнике.

## HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C ȘI STAREA FUNCȚIONALĂ A GLANDEI TIROIDE

*Iulianna Lupășco*, dr. în medicină, conf. cercet.  
USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Introducere.

Hepatitele cronice și cirozele hepatice reprezintă o problemă majoră a hepatologie moderne [4]. O particularitate a infecției cu VHC cronică este dezvoltarea manifestărilor sistemice extrahepatice, care agravează evoluția bolii de bază [5]. Starea funcțională a glandei tiroide în HC de etiologie VHC este importantă, deoarece funcția tiroidiană determină, în mare parte, starea echilibrului imunologic al întregului organism și prin mecanisme indirecte influențează evoluția bolii hepatice. După datele diferitelor autori frecvența afecțiunilor tiroidiene în HC de etiologie VHC variază de la 9.3% până la 25% [1, 7] până la administrarea tratamentului antiviral și crește pe parcursul interferonoterapiei.

**Scopul studiului:** studierea particularităților clinice și de laborator la pacienții cu hepatită cronică virală C cu diferit statut tiroidian.

**Material și metode.** Au fost investigați 127 pacienți cu hepatită cronică virală C și 30 de persoane sănătoase. La toți pacienții s-au determinat markerii serologici pentru infecțiile VHC și VHB prin metoda imunoenzimatică, folosind seturi ELISA. Activitatea infecției virale a fost apreciată prin determinarea încărcăturii virale VHC prin metoda PCR în timp real. Starea funcțională a ficatului a fost studiată prin determinarea complexului de teste ce reflectă sindroamele de citoliză, colestază, hepatodepresiv. Funcția glandei tiroide a fost apreciată prin testarea tiroxinei (T4), triiodotironinei (T3), hormonului tireotrop (TSH), cu testarea concomitentă la anticorpi antitiroidieni: antitireoperoxidază și antitireoglobulină (prin metoda ELISA).

**Rezultatele obținute.** Au fost investigați 127 de bolnavi cu HC VHC, cu vârsta cuprinsă între 16 și 60 de ani, inclusiv 84 (66.14%) bărbați și 43 (33.86%) femei. În majoritatea cazurilor – 86.61% (110) – infecția VHC s-a depistat în faza de reactivare, iar la 13.39% (17) bolnavi – în faza latentă. După rezultatele studierii stării funcționale a glandei tiroide la pacienții cu HC VHC s-a determinat eutiroidie în 58.27% (74) cazuri (grupul 1); hiperfuncție tiroidiană – la 22.83% (29) bolnavi (grupul 2); hipotireoidie – în 18.90% (24) cazuri (grupul 3). Starea funcțională a glandei tiroide s-a reflectat asupra apariției simptomelor. În caz de hipertireoidie au fost mai frecvente: transpirații – 31.03% (9), hiperhidroza – 44.83% (13), palpitațiile – 48.28% (14), diareea – 55.17% (16), comparativ cu simptomele similare la bolnavii cu hipotireoidie – 8.33% (2), 4.17% (1), 4.17% (1) și 4.17% (1) respectiv. În eutiroidie simptomele menționate s-au înregistrat în 0% (0), 2.7% (2), 1.35% (1), 10.81% (8) cazuri. Hipotireoidia în aspect clinic a avut o pondere mai mare a următoarelor simptome: piele uscată – la 45.83% (11), bradicardie – la 12.50% (3), constipații – la 41.66% (10) persoane. Frecvența insomniilor a fost aproximativ similară în hiperfuncție tiroidiană 55.17% (16) și în hipotireoză 50% (12), dar mai rară în caz de eutiroidie – 9.46% [7].

Cercetarea indicatorilor sindroamelor biochimice hepatice de bază a constatat că la pacienții cu HC VHC și hipertireoidie mai frecvent a fost apreciată activitatea moderată – 62.07% (18) – și maximală a procesului hepatic – 13.79% (4), comparativ cu hipotireoidia – 45.94% (34) și 9.46% (7) și cu eutiroidia – 45.83% (11) și 4.17% [1].

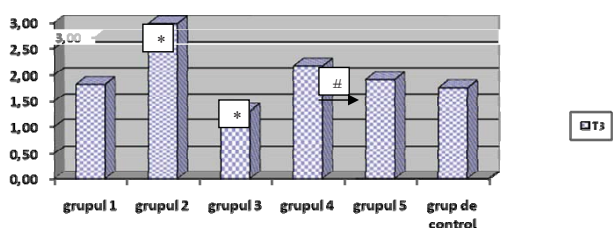


Figura 1. Concentrația triiodotironinei în grupurile de bolnavi cu HC VHC.

Notă: \* –  $p < 0.01$  comparativ cu grupul de control, # –  $p < 0.01$  compartie între grupuri de studiu, ## –  $p < 0.05$  compartie între grupurile de studiu.

După rezultatele determinării concentrației în sânge a triiodotironinei (T3) nu s-au determinat modificări semnificative ale acesteia:  $1.82 \pm 0.04$  nmol/l la majoritatea bolnavilor – 58.27% (74 – grupul 1), comparativ cu grupul de control  $1.76 \pm 0.03$  nmol/l. Numărul de pacienți cu hiperfuncție tiroidiană (grupul 2) a constituit 22.84% (29), iar cu hipotireoidie – 18.89% (24) (grupul 3). În grupurile de pacienți cu hiper-

hipotireoidie concentrația T3 a avut valorile medii de  $2.98 \pm 0.06$  nmol/l și  $1.31 \pm 0.07$  nmol/l respectiv, comportând diferențe statistice versus grupul de persoane sănătoase ( $p < 0.01$ ).

În faza activă a infecției virale (grupul 4) a fost depistată creșterea concentrației de T3 –  $2.18 \pm 0.07$  nmol/l (93), comparativ cu parametrul similar apreciat la persoanele în faza latentă a infecției virale (grupul 5) –  $1.91 \pm 0.06$  nmol/l ( $p < 0.01$ ). Prezența anticorpilor anti-TPO nu a influențat concentrația T3. La majoritatea bolnavilor cu HC VHC – 61.42% (78) – concentrația triiodotironinei (T3) de  $105.16 \pm 4.19$  nmol/l nu s-a deosebit de valorile apreciate în grupul de control –  $101.17 \pm 2.16$  nmol/l ( $p < 0.05$ ). Cele mai înalte concentrații de T4 s-au determinat la pacienții cu hiperfuncție tiroidiană –  $159.97 \pm 7.14$  nmol/l la 24.41% (31) pacienți cu HC VHC, depășind veridic parametrii apreciați la persoanele sănătoase ( $p < 0.01$ ) și la pacienții cu HC VHC cu hipotireoză –  $71.19 \pm 6.19$  nmol/l ( $p < 0.01$ ) în 14.17% (18) cazuri. În faza activă a infecției virale nivelul tiroxinei (T4)  $126.31 \pm 5.12$  nmol/l a depășit veridic concentrația acestuia la persoanele cu HC VHC în faza latentă  $86.18 \pm 9.17$  nmol/l. Concentrația T4 la bolnavii cu HC VHC cu anticorpi TPO pozitivi a fost mai înaltă –  $126.03 \pm 5.14$  nmol/l, versus pacienții cu anti-TPO negativi –  $103.29 \pm 0.01$  nmol/l ( $p < 0.01$ ).

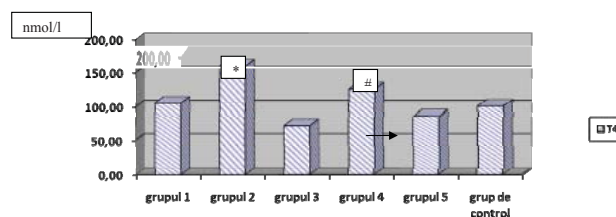


Figura 2. Concentrația tiroxinei în grupurile de pacienți cu HC VHC.

La pacienții incluși în studiu s-a apreciat concentrația hormonului tireotrop hipofizar (TSH). La majoritatea bolnavilor cu HC VHC din grupul 1 – 62.20% (79) – au fost înregistrate valori TSH normale, iar media parametrului la acest contingent de  $1.76 \pm 0.11$  ui/ml nu s-a deosebit semnificativ de indicii similari la persoanele sănătoase –  $1.79 \pm 0.09$  ui/ml.

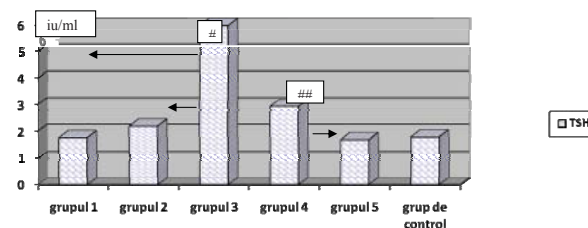


Figura 3. Valorile TSH în grupurile de pacienți cu HC VHC.



Cele mai înalte valori de TSH au avut pacienții din grupul 3 cu hipotireoză, dintre care cifre crescute de TSH s-au determinat la 15.79% (20), iar nivelul mediu pe grup  $5.98 \pm 0.19$  ui/ml a depășit veridic valorile TSH apreciate în grupul 1 ( $p < 0.01$ ) și în grupul 2 ( $2.19 \pm 0.08$  ui/ml,  $p < 0.01$ ). Nivelul TSH la bolnavii cu HC VHC s-a deosebit în funcție de faza infecției virale, astfel în faza activă (grupul 4) s-au înregistrat creșteri ale TSH de  $2.93 \pm 0.14$  ui/ml, versus perioada latentă a infecției VHC (grupul 5) –  $1.69 \pm 0.07$  ui/ml ( $p < 0.05$ ). Prezența sau absența anticorpilor anti-TPO nu a influențat concentrația hormonului tireotrop la bolnavii cercetați.

Un argument important, ce confirmă afectarea glandei tiroide prin mecanisme autoimune, este decelarea anticorpilor antitireoglobulină la 18.89% (24) din pacienții examinați. În HC VHC titrul anticorpilor anti-TG a fost mai înalt –  $55.17 \pm 4.28$  ui/ml, în comparație cu persoanele sănătoase –  $25.32 \pm 2.14$  ui/ml. Cele mai înalte titre de anticorpi se determină la pacienții cu hipotireoză, comparativ cu eutireoza și hipertireoza. S-a observat un paralelism între depistarea anticorpilor față de tireoglobulină și a anticorpilor antitireoperoxidază. Bolnavii cu HC VHC cu anticorpi APO+ au avut titre de anti-TG mai înalte ( $52.87 \pm 2.19$  ui/ml), comparativ cu pacienții negativi APO- ( $43.76 \pm 1.82$  ui/ml) și cu persoanele sănătoase ( $p < 0.01$ ). Titre pozitive anti-TPO s-au depistat la 40.15% (51%), iar anti-TPO negativi au fost 59.85% (76) din pacienții cu HC VHC.

**Discuția.** În baza rezultatelor cercetării, a fost observat că investigarea complexă prin metode clinice și de laborator a bolnavilor cu HC VHC permite diagnosticarea la un număr mare de pacienți – 41.73% (53) – disfuncție tiroidiană, exprimată prin hiper – 22.83% (29) – sau hipofuncție – 18.90% (24) și însoțită de modificări specifice ale profilului imunologic. Ficatul este organul implicat în sinteza și metabolismul hormonilor tiroidieni. Complexul deiodazic are localizare hepatică și transformă tiroxina (T4) în triiodtironină activă (T3) sau neactivă (rT3) [2]. Matricea hepatocitară conține sectoare capabile să se cupleze cu T3 și, ca urmare, introducerea experimentală a hormonului respectiv potențează activitatea metabolică a acestei structuri celulare. În doze mici T3 și T4 posedă acțiune proteică anabolizantă, pe când dozele mari inhibă sinteza proteinelor. Există opinii că T3 suprimă sinteza proteinelor membranare, condiționând destabilizarea și liza lor. La nivelul ficatului se realizează sinteza proteinelor transportoare pentru hormonii tiroidieni ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ - globulinelor, albuminei, prealbuminei) [6]. Globulina, de care se leagă T4 (TBG), este sistemul transportor de bază al tiroxinei. Grație acestui fapt, T4 se află preponderent în stare

cuplată și numai 0.03% circulă în sânge în formă liberă. Triiodtironina (T3) are o capacitate de cuplare cu proteinele (TBG) de 10-20 mai joasă, comparativ cu T4, astfel concentrația lui totală depășește concentrația T4 de 8-10 ori. În lipsa patologiei ficatului și la o funcție tiroidiană normală, sinteza T3 și rT3 (forma reversibilă a T3) în proporție de 80% se produce din T4 în țesuturile periferice, preponderent în ficat. Numai 20% din T3 constituie fracția secretată de glanda tiroidă. Triiodtironina de 3 ori depășește T4 după activitatea sa metabolică. La nivelul ficatului se realizează acțiunea sistemelor glucuronidazei și sulfat de metabolizare a T3 și T4. Produsele metabolizării acestor hormoni sunt eliminate cu bila, în intestin sunt supuse reacțiilor de hidroliză și apoi numeresc din nou în patul vascular.

În studiul nostru excesul de hormoni a fost depistat la 22.83% (29) pacienți cu HC VHC fără tratament antiviral. În această situație este posibilă exacerbarea leziunilor morfologice la nivelul ficatului, disfuncția tiroidiană contribuind la dezvoltarea necrozelor centrolobulare focale, colestazei, stazei venoase [3, 9]. Și invers, boala hepatică în infecția cronică cu VHC poate condiționa tulburări ale funcției glandei tiroide [1]. Maladiile hepatice dereglează procesele de deiodare, cuplare a hormonilor tiroidieni cu acizii sulfurici și glucuronic, modificând concentrația lor în sânge, astfel este posibilă agravarea evoluției bolii hepatice de bază.

#### Concluzii:

1. A fost stabilită disfuncția tiroidiană la 41.73% (53) pacienți cu HC VHC, manifestată prin hipertiroidie în 22.83% (29) cazuri și hipotiroidie la 18.90% (24) bolnavi.
2. La pacienții cu HC VHC au fost diagnosticate manifestări autoimune cu determinarea anticorpilor antitireoperoxidază la 40.15% (51) pacienți și a anticorpilor antitireoglobulină la 18.89% (24).
3. A fost stabilită legătura dintre nivelul hormonilor tiroidieni T3, T4 și TSH cu activitatea procesului hepatic.
4. S-a determinat influența fazei infecției virale C asupra valorilor T3, T4 și depistării titrelor pozitive anti-TPO.
5. Rezultatele obținute vizând frecvența disfuncțiilor tiroidiene la pacienții cu HC VHC impun necesitatea examinării complexe a statutului tiroidian și aprecierea titrelor antitireoperoxidază și antitireoglobulină cu corecția timpurie a modificărilor depistate.

#### Bibliografie selectivă

1. Antonelli A., Clodoveo F., Pampana A., et al. *Thyroid disorders in chronic hepatitis C*. In: American Journal of Medicine, 2004, 117i, p. 10-13.



2. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R. *Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodthyronine selenodiodinases*. In: *Endocr.Rev.*, 2002, 23, p. 38-39.
3. Bronssolle C., Steineur M.P., Bailly F., Youlim F., Trepo C. *Hepatitis C virus infection and thyroid diseases*. In: *Rev. Med. Intern.*, 1999, 20 (9), p. 766-773.
4. Esteban J.I., Saulea S., Quer J. *The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe*. In: *J. of Hepatol.*, 2008, p. 148-162.
5. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. *Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection*. In: *J. Gastrointestin. Liver. Dis.*, 2006, 16 (1), p. 65-73.
6. Greg K. *Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review*. In: *Altern. Ed. Rev.*, 2000, 5(4), p.306-333.
7. Huang M.J., Tsai S.L., Huang B.G., Sheen I.S., Yeh C.T., Liaw Y.F. *Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study*. In: *Clin. Endocrinol.*, 1999, 50, p. 503-509.
8. Lavan Chy D. *The global burden of hepatitis C*. In: *liver International*, 2010, 29, p. 74-81.

### Rezumat

Prin metode clinice și de laborator au fost investigați 127 de pacienți cu hepatită cronică virală C, cu determinarea stării funcționale a glandei tiroide. Lot-martor a inclus 30 de persoane sănătoase. Faza infecției virale a fost apreciată prin testarea încărcăturii virale în sânge (PCR). Disfuncția tiroidiană s-a depistat la 41.73% din pacienți, inclusiv hiperfuncția – la 22.83% și hipotireoidia – la 18.90%. Anticorpi față de tireoperoxidază (TPO) au fost decelați în 40.15% cazuri, față de tireoglobulină – în 18.89%. A fost stabilită influența fazei infecției virale (replicare) asupra creșterii nivelului  $T_3$  și  $T_4$ , detectare mai frecventă a anticorpilor antitireoperoxidază. A fost depistată dependența dintre activitatea procesului hepatic și funcția glandei tiroide.

### Summary

It was done a comprehensive clinical-laboratory examination of 127 patients with chronic hepatitis HCV with a detailed assessment of functional state of thyroid gland. 30 healthy people served as a control group. To characterize the viral infection phase we determined the concentration of virus in blood (PCR), a set of liver enzymes. Thyroid dysfunction was found in 41.73%, including its hyperfunction – 22.83%, and hypothyroidism in 18.90%. Presence of antibodies to thyroid peroxidase (TPO) was detected in 40.15% and to thyroglobulin in 18.89%. The levels of  $T_3$  and  $T_4$  in HCV replication phase where higher in comparison to latent phase and more often appeared antibodies to TPO. It was established the dependence of the liver process activity and the functional state of thyroid gland.

### Резюме

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 127 больных с хроническим HCV гепати-

том с оценкой функционального состояния щитовидной железы. Контролем послужили 30 здоровых лиц. Для характеристики фазы вирусной инфекции и состояния печени определяли концентрацию вируса в крови (метод ПЦР) и комплекс печеночных проб. Дисфункция щитовидной железы выявлена в 41,73% случаев, в том числе гиперфункция – 22,83% и гипофункция – 18,90%. Наличие антител к тиреопероксидазе (ТПО) обнаружено в 40,15% и к тиреоглобулину – в 18,89% случаев, что свидетельствует о наличии аутоиммунных изменений в щитовидной железе. В фазе репликации HCV уровень  $T_3$ ,  $T_4$  выше, чем в латентном периоде и чаще выявляются антитела к ТПО. Установлена зависимость активности печеночного процесса от функционального состояния щитовидной железы.

## ANTITROMBINA III ȘI PROTEINA C LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

*Lucia Cobâlțean*, asist. univ.  
USMF „Nicolae Testemițanu”

Pentru menținerea hemostazei normale este importantă optimizarea echilibrului dintre stimulării și inhibitorii procesului de coagulare. Calitatea acestui proces în mare măsură depinde de funcția hepatică, deoarece majoritatea factorilor de coagulare sunt sintetizați de celulele parenchimale ale ficatului, iar sistemul reticuloendotelial hepatic joacă un rol important în asigurarea clearanțului și activității acestor produse. Gradul modificărilor din sistemul de coagulare depinde de nivelul afectării funcției hepatice. Patologiile hepatocelulare acute sau cronice pot cauza scăderea factorilor de coagulare dependenți de vitamina K: protrombina; factorii VII, IX, X, precum și proteinele C și S, pe când unii parametri se pot menține în limitele normei timp îndelungat. Pacienții cu insuficiență hepatică uneori pot manifesta și insuficiența întregului spectru al factorilor de coagulare, cu dezvoltarea ulterioară a coagulării intravasculare diseminate [14].

Patologiile hepatice sunt pe larg răspândite pe întreg globul pământesc și în ultimele decenii au o tendință de creștere evidentă a nivelului afectării în populație. Cele mai frecvente cauze de afectare a ficatului sunt virusurile cu tropism față de celula hepatică, precum și alcoolul. Este în creștere numărul persoanelor infectate cu virusurile B și C, astfel crescând și numărul pacienților ciroțici cu această etiologie. Influința alcoolului asupra ficatului este știută încă de pe timpul lui Vesalius, iar mai târziu a fost demonstrată prin studii anatomo-clinice. Este determinat că

printre persoanele ce fac abuz sistematic de alcool, frecvența cirozei hepatice este de 7 ori mai mare decât la nebăutori [1; 2].

Anticoagulanții fiziologici sunt factori importanți în menținerea homeostazei sistemului de coagulare. La pacienții cu afecțiuni hepatice are loc modificarea acestor parametri, deoarece ei sunt sintetizați de ficat. Antitrombina III (AT III) este sintetizată de ficat, dar o parte se mai sintetizează în megacariocite și endoteliu. În patologiile hepatice acute, de obicei, antitrombina III este în limitele normei [4]. În ciroza hepatică nivelul AT III poate fi redus din două cauze: posibil, reducerea sintezei, precum și alterarea fluxului transcapilar [3].

Proteina C este un anticoagulant care, de asemenea, este sintetizat de ficat și este dependent de concentrația vitaminei K. Acest indice poate fi scăzut la pacienții cu ciroză hepatică, dar normalizarea lui are loc practic odată cu indicele protrombinic [7, 12].

Este interesant studiul parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică, precum și aprecierea lor în funcție de stadiul bolii. De asemenea, ne-am propus studiul acestor indici în funcție de tratamentul aplicat, pentru a aprecia gradul de influență a tratamentului inițiat asupra parametrilor anticoagulanților fiziologici.

**Scopul studiului:** aprecierea parametrilor antitrombinei III și proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică, în funcție de stadiul bolii, precum și estimarea lor în funcție de tratamentul aplicat.

#### Sarcinile studiului:

- Determinarea nivelului antitrombinei III la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.
- Determinarea proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii.
- Apreciera parametrilor antitrombinei III după tratamentul aplicat.
- Estimarea valorilor proteinei C în funcție de tratamentul indicat.

**Material și metode.** Lotul de studiu a fost alcătuit de 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii, care s-au internat consecutiv în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican. Au fost excluși din studiu pacienții cu splenectomie și cei cu tromboză a venei splenice sau lienale. Sarcinile stabilite au fost aplicate la 61 bărbați și 55 femei cu vârsta medie de 50,3±0,7 ani.

Lotul-martor a fost reprezentat de 25 de persoane practic sănătoase, în lipsa unei patologii acute sau cronice hepatice în anamnezic sau a unei oarecare patologii cronice.

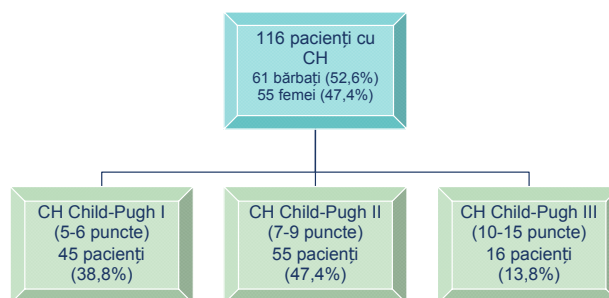
S-au efectuat: investigarea sindroamelor de bază în cadrul CH: citolitic (ALT, AST), de colestază (fos-

fataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicele protrombinic, timpul protrombinic); markerilor virusurilor hepatice: HBsAg, anti-HBsAg, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei; la pacienții cu abuz de alcool în anamnezic, în scopul confirmării a fost aplicată anchetarea conform chestionarului CAGE.

Ecografia organelor cavității abdominale, eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau Rgrafia esofagului și a stomacului, scintigrafia hepatică au fost efectuate în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh. Anticoagulanții fiziologici: antitrombina III a fost apreciată folosind testul ReaKlot-AT III (HPIO „PEHAM”, Moscova), metoda U. Abildgaard (norma 80-120%), activitatea proteinei C (PC) a fost evaluată prin metoda optică cu ajutorul substratului cromogen (norma 70-130%).

Pentru analiza materialului s-a folosit programul de statistică, versiunea 6.0, și anume metoda nonparametrică. Loturile studiate au fost găsite omogene și permit analiza lor statistică.

**Rezultatele obținute.** Analizând materialul clinic colectat, am elaborat următorul design al studiului:



La toți pacienții au fost apreciate valorile antitrombinei III și a proteinei C.

Tabelul 1

#### Valorile anticoagulanților fiziologici în funcție de stadiul cirozei hepatice

Indicele	CH st. A (45 p)	CH st. B (55 p)	CH st. C (16 p)	Lotul martor (25 persoane)	P
Antitrombina III	91,9±2,8	89,3±2,7	73,1±1,9	101,9±1,9	p<0,001
Proteina C	58,8±3,0	54,5±1,9	51,7±3,4	97,5±2,7	p<0,001

Analizând datele obținute, putem observa o scădere atât a nivelului antitrombinei III, cât și a proteinei C, care reprezintă o deviere statistic veridică față de lotul-martor (p<0,001). Comparând cu normele expuse în seturile utilizate pentru testare, se observă că antitrombina III prezintă deviere doar la pacienții cu

ciroză Child-Pugh C, pe când proteina C are nivelul scăzut chiar de la stadiul Child-Pugh A.

În funcție de tratamentul aplicat, lotul de studiu a fost divizat în trei grupuri:

I - pacienți la care în afară de tratamentul de bază s-a utilizat plasmă proaspăt congelată;

II - pacienți la care în tratament a fost folosită sol. pentoxifilină;

III - bolnavi la care s-a aplicat tratamentul de bază, exceptând plasma proaspăt congelată și sol. pentoxifilină.

La toți pacienții au fost evaluați indicii hemostazei primare până la tratament și după 10 zile de tratament în staționar.

Tabelul 2

### Anticoagulanții fiziologici

Loturile de studiu	AT III (inițial)	AT III (după trat.)	Proteina C (inițial)	Proteina C (după trat.)
I lot 62p (53,4%)	80,3±2,5	80,5±2,2*	54,4±1,7	56,2±1,6*
II lot 24p (20,7%)	95,6±3,8	92,3 ±3,1*	60,7±3,8	62,9±2,9*
III lot 30p (25,9%)	96,9±3,4	92,1±3,1*	52,0±3,4	54,4±3,0*
Lotul martor	101,9±1,9	-	97,5± 2,7	-
Valorile p	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p>0,05

Notă: \* p>0,05- compararea valorilor studiate până și după tratamentul aplicat.

Estimând datele expuse în tabelul 2, se observă o diferență statistic veridică a parametrilor anticoagulanților fiziologici față de lotul-martor (p<0,001), pe când analizând aceleași date în loturile de studiu și comparând parametrii până și după tratamentul aplicat, nu se remarcă vreo diferență semnificativă (p>0,05).

**Discuții.** În cadrul studiului dat au fost analizați parametrii anticoagulanților fiziologici antitrombina III și proteina C la pacienții cu ciroză hepatică, evidențiind modificările lor în funcție de stadiul bolii față de lotul-martor. S-a observat că valorile proteinei C sunt mai scăzute la acești pacienți față de valorile antitrombinei III, probabil din cauza că antitrombina III mai este sintetizată în megacariocite și endoteliu.

Conform datelor literaturii analizate, de obicei proteina C este un indice mai sensibil la pacienții cu ciroză hepatică decât antitrombina III, care se poate menține mai mult timp în limitele valorilor normale [3]. Proteina C, însă, scade chiar în stadiile inițiale de boală, iar la regresarea procesului poate reveni la valori normale chiar înaintea restabilirii timpului protrombinic. Astfel, am putea presupune că este un marker timpuriu de evaluare a procesului patologic [8,

9-11]. Unele studii, însă, arată că valorile antitrombinei III și proteinei C suferă modificări egale în funcție de stadiul bolii [12, 13].

Analizând parametrii antitrombinei III și a proteinei C în funcție de tratamentul aplicat, nu putem menționa vreo influență puternică a unor factori terapeuți asupra valorilor anticoagulanților fiziologici. Sunt cunoscute metode de corecție a coagulopatiilor la pacienții cu ciroză hepatică prin concentrate de vitamina K, dar ele sunt utile la bolnavii cu malnutriție, la cei ce urmează un tratament antibacterian sau pacienții ce suportă proceduri invazive frecvente [5]. Infuzia de plasmă proaspăt congelată, de obicei, are un efect benefic asupra parametrilor coagulării. Influența asupra factorilor de coagulare este evidentă la pacienții ce au infuzat 6 doze de plasmă sau mai mult [6], probabil din cauza că în studiul nostru dozele utilizate au fost mai mici, valorile antitrombinei III și proteinei C au marcat o deviere atât de modestă față de parametrii inițiali.

### Concluzii:

Antitrombina III este în scădere la pacienții cu ciroză hepatică și are tendință de progresie odată cu avansarea patologiei, prezentând o diferență statistic veridică față de lotul-martor (p<0,001).

Proteina C are un nivel scăzut la pacienții cu ciroză hepatică, fiind mai jos de normă chiar în stadiile inițiale de boală, marcând o diferență statistic veridică, comparativ cu lotul de control (p<0,001).

Proteina C este mai sensibilă decât antitrombina III și poate servi ca marker timpuriu de evoluție a bolii.

În aspect terapeutic nu s-a evidențiat un program de tratament cu influență semnificativă asupra antitrombinei III și proteinei C, probabil din cauza utilizării unei cantități mai mici de plasmă proaspăt congelată în grupul respectiv de studiu.

### Bibliografie selectivă

1. Constantin Babiuc, Vlada-Tatiana Dumbrava. *Medicina internă*, vol. II, Chișinău, 2007.
2. Dumbrava V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
3. Al Ghumlas A.K., Abdel Gader G., Al Faleh F.Z. *Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests?* In: Blood Coagul. Fibrinolysis, 2005, 16(5), p. 329-335.
4. Schiff Leon and Eugen R. Schiff. *Hemostatic disorders in Live Disease*. Diseases of the liver, seventh edition. Philadelphia, 1993, p. 1061-1076.
5. Blonski W., Siropaides T., Reddy K.R. *Coagulopathy in liver disease*. In: Curr. Treat Options Gastroenterol., 2007, 10(6), p. 464-473.
6. Youssef W.I., Salazar F., Dasarathy S., Beddow T., *Role of fresh frozen plazma infuzion in correction of*



*coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study.* In: Am. J. Gastroenterol. 2003, 98(6), p. 1391-1394.

7. Kaul V. V., Munoz S. Z., *Coagulopathy of Liver Disease.* In: Curr. Treat Options Gastroenterol., 2000, 3(6), p. 433-438.

8. Gursoy S., Başcov M., Torun, Yurci A., Soyuer I., *Importance of anticoagulant proteins in chronic liver disease.* In: Turk. J. Gastroenterol., 2005, 16(3), p. 129-133.

9. Raya-Sanches J.M., Gonzales-Reimers E., Rodriguez-Martin J.M. et al. *Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis.* In: Alcohol, 1998, 15, p. 19-23.

10. Bell H., Odegaard O.R., Andersson T et al. *Protein C in patients with alcoholic cirrhosis and other liver diseases.* In: J. Hepatol., 1992, 14(2-3), p. 163-167.

11. Kloczko J., Mian M., Wojtukiewicz M.Z. et al. *Plasma protein C as a marker of hepatocellular damage in alcoholic liver diseases.* In: Haemostasis, 1992, 22, p. 340-344.

12. Viganò S., Mannucci P.M., Rumi M.G. et al., *The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease.* In: Am. J. Clin. Pathol., 1985, 84, p. 454.

13. Rak K. *Thrombosis promoting changes in chronic liver diseases.* In: Folia Haematol., 1988, 114(3), p. 333-339.

14. Mammen E.F., *Coagulation abnormalities in liver disease.* In: Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 1992, 6(6), p. 1247-1257.

15.

### Rezumat

În studiu au fost incluși 116 pacienți cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii: 61 de bărbați și 55 de femei cu vârsta medie de  $50,3 \pm 0,7$  ani. Pacienții au fost divizați în 3 grupuri, în funcție de clasificarea Child-Pugh a cirozei hepatice, și în 3 grupuri în funcție de tratamentul aplicat. Au fost estimați și comparați parametrii antitrombinei III și proteinei C la toți pacienții. S-au înregistrat diferențe semnificative în grupuri conform stadiului bolii și în lotul de control, și unele diferențe ale parametrilor în funcție de tratamentul aplicat.

### Summary

We have studied 116 patients with liver cirrhosis in different stages of the disease. There were 61 men and 55 women with mean age  $50,3 \pm 0,7$ . These patients were divided into 3 groups depending on the Child-Pugh classification and 3 groups depending on the treatment. We have to measured and compared antithrombin III and protein C values in different groups. The parameters were compared between patient groups and healthy controls. There were registered significant differences of antithrombin III and protein C parameters between groups depending on the stage of disease and some differences depending on the treatment.

### Резюме

Было обследовано 116 больных с циррозом печени на разных стадиях заболевания, 55 женщин и 61 мужчин, средний возраст  $50,3 \pm 0,7$ . Пациенты

были разделены на три группы в зависимости от классификации цирроза по Child-Pugh и в зависимости от лечения тоже было обследовано три группы. Мы определили значения антитромбина III и протеина C у обследуемых больных. Были выявлены значительные статистические различия в обследуемых группах по сравнению с группой контроля и обнаружены некоторые изменения в зависимости от назначенного лечения.

## BOLILE CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI ȘI HORMONII SEXUALI

*Iulianna Lupășco*, doctor în medicină,  
conferențiar-cercetător  
USMF „Nicolae Testemițanu”

Ficatul participă la asigurarea și reglarea diverselor tipuri de metabolism: glucidic, lipidic, proteic, vitaminic, al mineralelor. Ficatul asigură procesele de formare și secreție a bilei, de dezintoxicare, participă în reglarea proceselor de creștere și dezvoltare a organismului, în menținerea funcțiilor sexuale normale și a răspunsului imunologic adecvat [1]. Toate aceste funcții hepatice se realizează cu implicarea hormonilor produși de glandele endocrine. Este bine cunoscut faptul că sinteza și secreția majorității hormonilor se inițiază prin acțiunea semnalelor stimulatorie sau inhibitorie asupra zonelor hipotalamice [1, 2].

Activitatea secretorie a celulelor hormonale depinde de sensibilitatea lor individuală față de peptidele hipotalamice (releasing-factors), dar și de starea funcțională a ficatului. Selectivitatea înaltă prin care hipofiza secretă anumiți hormoni (foliculostimulant, luteinizant, somatotrop, tireotrop, adrenocorticotrop, prolactina) este determinată de complexitatea semnalelor neuroumorale și se realizează în condițiile funcționării adecvate a sistemelor enzimatică ale ficatului. Hormonii sintetizați de glandele-țintă endocrine (hormonii steroizi sexuali, tiroidieni, glucocorticoizii) participă la reglarea sintezei hormonilor tropici omonimi prin mecanisme feedback. Această legătură poate avea punctul de conexiune situat în hipofiză sau la nivelul hipotalamusului și poate fi dereglată în patologia hepatică [3].

**Hormonii sexuali feminini.** Reglarea eliberării gonadoliberinei (GL) comportă mecanisme complexe, la femei GL este responsabilă de secreția hormonilor luteinizant (HL) și foliculostimulant (HFS). Pe parcursul unei etape a ciclului menstrual estrogenii stimulează producerea GL și măresc sensibilitatea gonadotropinelor față de GL. La altă etapă a ciclului



menstrual estrogenii și progesteronul inițiază producerea GL.

Progesteronul și **estrogenii** reprezintă hormoni de bază care asigură funcția reproductivă la femei. Adicional acești hormoni posedă și efecte biologice extraovariene și extrauterine. Printre efectele extragenitale ale estrogenilor foarte importantă este acțiunea lor asupra sintezei proteinelor specifice în ficat.

Efectele estrogenice în caz de tulburare a nivelurilor proteinelor transportatoare de hormoni pot condiționa dezvoltarea complicațiilor tromboembolice. Este cunoscut faptul că estrogenii contribuie la reținerea Na în organism, iar progesteronul stimulează eliminarea lui. Estrogenii posedă proprietăți antioxidante marcate, inhibă resorbția țesutului osos, prevenind astfel osteoporoza până la menopauză. Se cunosc trei forme de estrogen, existente în organismul femeii: estradiolul, estrona și estriolul. Ovarele produc estradiolul primar – cel mai activ dintre estrogeni. Estrona este secretată de ovare în cantități mai mici decât estradiolul. În mare parte estrona se formează prin transformarea în ficat din estradiolul circulant. Estriolul, de asemenea, este produs de ovare în cantități mici la femeile fără sarcină. În cea mai mare parte se formează prin transformarea estronei și, mai puțin, a estradiolului. La femeile cu funcția menstruală păstrată sinteza estrogenilor se petrece în ovare, dar poate fi localizată și în alte țesuturi: ficat, piele, țesut adipos.

În perioada de menopauză sau după înlăturarea ovarelor, sinteza extraovariană a estrogenilor devine preponderentă [4]. Estrogenii și progesteronul naturale, la fel ca și androgenii, sunt metabolizați în ficat prin conjugarea cu acidul glucuronic și sulfuric, după ce aceste forme biologice inactive sunt eliminate din organism. Estrogenii conjugați sunt secretați în bilă, eliminați în intestin, ulterior reabsorbiți în sânge și apoi eliminați pe cale renală cu urina. Patologia hepatică poate afecta acest mecanism, conducând la dezechilibru hormonal. Prin cercetări recente a fost demonstrat că la femeile cu hepatită cronică virală C, comparativ cu bărbații de aceeași vârstă, gradul de activitate a procesului hepatic și gradul de fibroză sunt mai puțin evidențiate [5]. A fost înaintată ipoteza conform căreia estradiolul inhibă fibroza cu afectarea celulelor hepatice stelate. Prezența pe suprafața hepatocitelor a receptorilor estrogenici specifici (ERs) asigură realizarea acțiunii estrogenilor asupra ficatului. În menopauză scade semnificativ cantitatea acestor receptori, pe când la vârsta fertilă numărul suficient al acestora oferă o protecție femeilor împotriva dezvoltării cirozei hepatice și a cancerului de ficat [6]. Studiile experimentale au demonstrat că tratamentul cu estrogeni poate inhiba expresia ADN VHB la băr-

bați și mai puțin la femei, comparativ cu grupul de control.

**Progesteronul** este un alt hormon produs de ovare. Nivelul progesteronului este fluctuant și depinde de faza ciclului menstrual. După ovulație concentrația de progesteron crește, pregătind uterul pentru implantarea ovulei [7]. Menses (1-a zi) se declanșează atunci când nu s-a produs fecundarea și scade nivelul estrogenilor și a progesteronului. Progesteronul și estrogenii se inactivează în ficat. Orice dezechilibru între nivelurile HFS, HL, estradiol și progesteron la bolnavii cu boli cronice difuze ale ficatului dereglează ciclul menstrual [4].

În bolile cronice difuze ale ficatului hiperestrogenemia poate fi consecința tulburării metabolismului estrogenilor și progesteronului în ficat sau din cauza dereglării de sinteză a proteinelor necesare pentru cuplarea în sânge a excesului de estrogeni.

**Prolactina** este indispensabilă pentru organismul feminin, mai ales în perioada lactației, deoarece acest hormon stimulează secreția laptei matern. Secreția prolactinei este un proces complex, care implică tireotropin releasing hormonul (TRH) și serotonina, mai ales în timpul somnului. Pe când dopamina posedă acțiune inhibitoare asupra prolactinei. Paternal comportamentul al femeii este influențat de nivelul prolactinei, din care motiv prolactina a căpătat numele de „hormon al dragostei materne” [9]. Prolactina circulantă este compusă din 4 izoforme caracterizate prin diversitate funcțională. Receptori transmembranari pentru prolactină au fost găsiți în glandele mamare, cord, plămâni, timus, ficat, splină, pancreas, rinichi, glande suprarenale, uter, ovare, mușchi scheletali, piele și în unele compartimente ale SNC [10].

Efectele prolactinei sunt diverse. La femeia însărcinată concentrația înaltă de prolactină este menținută de nivelul estrogenic crescut. În perioada postpartum, cantitatea de estrogeni scade, iar secreția prolactinei este stimulată de excitația mecanoreceptorilor mameleanelor glandelor mamare, și invers, lactogeneza este stimulată de prolactină. Influența inhibitoare a prolactinei asupra ovulației se realizează prin inhibiția HFS și a gonadotropin-releasing factorului. Prolactina este implicată în producerea orgasmului în timpul actului sexual, posedă efect analgezic slab, participă la formarea mielinei. În inflamații și infecții prolactina are acțiune imunostimulatoare. Sub acțiunea prolactinei se reduce nivelul estrogenilor la femei și a testosteronului la bărbați.

Savanții din Siberia au demonstrat prezența dezechilibrului în sistemul hipofiză-ovare-ficat la bolnavii cu patologie hepatică [4]. Implicarea prolactinei în mecanismele reglării funcției excretorii a ficatului a fost demonstrată în cercetarea efectuată pe șobo-

lani cu colestază experimentală [10]. A fost arătată influența prolactinei asupra vitezei fluxului bilei și a concentrației bilirubinei în bilă. Fenomenele descrise confirmă existența în organism a sistemului metabolic-funcțional integru, care cuprinde următoarele nivele: hipotalamus – hipofiză – ovare – ficat. Adicional, se cunoaște că ficatul este organul central implicat în homeostaza colesterolului și derivaților lui. Și, deoarece toți steroizii sexuali sunt derivații colesterolului, reglarea concentrației lor în sânge este indispensabil legată de funcția ficatului.

**Hormonii sexuali masculini – androgenii.** Testiculele secretă câțiva hormoni sexuali masculini, denumiți integral androgeni: testosteron, dihidrotestosteron, dintre care testosteronul este cel mai abundent și puternic. Testosteronul poate fi considerat hormon semnificativ, preponderent responsabil de efectele hormonale sexuale. Testosteronul este produs de celulele interstițiale Leydig, situate în interstițiile dintre tubii seminiferi și constituie 20% din masa testiculelor adultului [2]. Termenul hormoni androgeni include și hormonii sexuali masculini produși și în afară de testicule. De exemplu, glanda suprarenală secretă cel puțin cinci androgeni, dar activitatea masculinizantă globală a acestora este în mod normal foarte slabă.

În reglarea producției de testosteron participă doi hormoni gonadotropi: HFS și GH. Celulele interstițiale Leydig produc testosteron atunci când testiculele sunt stimulate de GH-ul hipofizar, iar cantitatea de testosteron secretată variază aproximativ direct proporțional cu cantitatea disponibilității de GH. Conversia spermatogoniilor în spermatozoizi în tubii seminiferi este stimulată de HFS din hipofiza anterioară. Procesul numit „spermație” rezultă din stimularea de către HFS a celulelor Sertoli, care sunt răspunzătoare de convertirea spermatidelor în spermatozoizi. Totuși, HFS singur nu poate desăvârși formarea spermatozoizilor. Pentru ca acest proces să se desfășoare complet, trebuie ca celulele interstițiale să secrete simultan testosteron, care să difuzeze de la celulele interstițiale către tubii seminiferi și să finalizeze maturizarea spermatozoizilor. În general, testosteronul este responsabil de caracteristicile distractive ale organismului masculin.

Cantitatea de testosteron în timpul vieții variază. În copilărie până la vârsta de 10-13 ani acest hormon practic nu se produce. Apoi, la începutul pubertății, producția de testosteron crește rapid și persistă la bărbatul adult, scăzând la o treime din valoarea de vârf la vârsta de 80 de ani [7]. În timpul vieții omului testosteronul este responsabil de dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale primare și secundare. Secreția de testosteron după pubertate face penisul, scrotul și testiculele să se mărească de aproximativ opt ori până la

vârsta de aproximativ 20 ani [2]. De asemenea, testosteronul determină dezvoltarea caracterelor sexuale secundare ale bărbatului: distribuția părului pe corp de tip masculin, efectul asupra vocii, efectul asupra dezvoltării musculaturii, asupra creșterii oaselor și retenției de calciu, asupra hematiilor, efectul asupra sistemului nervos central – caracter de tip masculin. În general, testosteronul stimulează mult producția proteică, crescând mai specific proteinele organelor și țesuturilor-țintă, răspunzătoare de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine [7, 11].

Cercetările axate pe studierea nivelului hormonilor androgeni la bărbații cu boli cronice difuze ale ficatului, inclusiv de etiologie virală, se realizează în ultimii ani. La bolnavii cu patologie hepatică, în special cu ciroză hepatică, scăderea nivelului de testosteron conduce la reducerea potenței sexuale, are loc atrofia testiculară, dispare distribuția părului pe corp de tip masculin. [12, 13] La circa 5% din pacienții cu ciroză hepatică este tulburată spermatogeneza, se dezvoltă fibroza peritubulară [14], în consecință scade calitatea vieții acestor bolnavi [15]. În ciroza hepatică, în special în caz de proces hepatic avansat, se modifică raportul estrogeni/androgeni în favoarea estrogenilor, fenomen condiționat de o ușoară creștere a estradiolului, dar și din contul scăderii nivelului testosteronului și dihidrotestosteronului [16].

Tratamentul de durată cu spironolactonă are ca efect scăderea concentrației de testosteron și creșterea nivelului de estradiol [13]. A fost demonstrată corelația directă dintre severitatea bolii hepatice și gradul disfuncției sexuale. Există relatări că printre bărbații cu ciroză hepatică de etiologie virală B riscul dezvoltării adenocarcinomului hepatic crește de 7 ori. În opinia savanților, acest fenomen se explică prin modificarea numărului și funcției receptorilor androgenici. Se consideră că particula virală B conține sectoare cu afinitate către receptorii androgenici ai hepatocitului, formând complexe cu funcție de trigger al cascadei de mecanisme care declanșează modificări la nivelul țesutului hepatic, până la dezvoltarea cancerului hepatic [17].

Disfuncții sexuale se înregistrează și la pacienții cu maladii cronice ale ficatului, condiționate de infecția VHC. Într-un studiu efectuat asupra 350 de bărbați cu hepatită cronică virală C au fost depistate la un număr mare de participanți disfuncții erectile, tulburări de ejaculare și alte tulburări ale sferei sexuale [18].

Un alt factor ce influențează funcția sexuală la bărbați este efectul tratamentului antiviral cu preparate de interferon, administrat pacienților cu hepatite virale pentru 6-12 luni [12]. Prin cercetări s-a determinat că interferonoterapia bolnavilor cu hepatită cronică virală C a condiționat scăderea nivelului de testosteron liber, corelând cu nivelul depresiei și

cu gradul disfuncției sexuale. Încă nu este clarificat dacă tulburările funcției sexuale se datorează acțiunii directe a preparatului asupra gonadelor sau dacă acestea rezultă din afectarea centrilor hipotalamici cu funcție reglatorie [13]. Rezultatele investigației a 35 bărbați cu hepatită cronică virală C, care au administrat alfa-interferon, au demonstrat scăderea nivelului total de testosteron, dar nu până la hipogonadism, cu toate că concentrația de testosteron liber nu a suferit modificări.

Autorii sunt de părerea că tulburările funcției sexuale la acest contingent de bolnavi, mai ales în cazurile de afecțiune hepatică severă, pot fi condiționate de creșterea SHBG. Există și opinii care susțin că apariția disfuncțiilor sexuale la pacienții cu VHC tratați cu interferon se datorează schimbărilor psihomotionale cu fond depresiv, dar nu scăderii nivelului de testosteron [19].

Analiza literaturii relevante din domeniul studiat ne permite să deducem că în context clinic și de laborator pentru fiecare pacient cu boli cronice difuze ale ficatului este bine-venită diagnosticarea și corecția disfuncțiilor sexuale.

#### Concluzii

1. Ficatul participă activ în metabolismul hormonilor sexuali – androgeni și estrogeni, progesteron și prolactină.

2. În bolile cronice difuze ale ficatului se dereglează legăturile reciproce dintre starea funcțională a ficatului, activitatea centrelor hipotalamo-hipofizare și funcția gonadelor cu modificarea nivelului hormonilor sexuali în sânge.

3. Estrogenii și progesteronul la femeii asigură nu numai funcția reproductivă, dar posedă și efecte biologice extraovariene și extrauterine în care un rol important aparține ficatului.

4. Cercetări recente au demonstrat că la femeile cu hepatită cronică virală C în perioada reproductivă, comparativ cu bărbați de aceeași vârstă, gradul de activitate a procesului hepatic și gradul de fibroză sunt mai puțin evidențiate.

5. La femeii cu boli cronice difuze ale ficatului crește nivelul prolactinei și se dezvoltă un dezechilibru în sistemul hipofiză-ovare-ficat.

6. La bărbați cu patologie hepatică se apreciază scăderea nivelului de testosteron, care provoacă dereglări sexuale: atrofia testiculară, tulburări de spermatogeneză, reducerea potenței sexuale etc.

#### Bibliografie selectivă

1. Prough R.A., Linder M.W., Pinaire J.A., Xiao G.H., Falkner K.C. *Hormonal regulation of hepatic enzymes involved in foreign compound metabolism*. In: FASEB J., 1996, 10(12), p.1369-1377

2. Guyton Arthur G., FIZIOLOGIE. Fiziologia umana și mecanismele bolilor, Ed. Medicală, București, 1997, 587 p.

3. Логинов А.С. *Хронические гепатиты и циррозы печени*. Москва, Медицина, 1987, 269 с.

4. Fedorov B.A., Suturina L.V., Sholokhov L.F. et al. *Women of reproductive age in Eastern Siberia*. XII International Congress on Circumpolar Health Gateway to the International Polar Year, 2006, Russia, Novosibirsk. Proceedings ICCHB The Abstract Book.

5. Shimizu J., Rohno N., Tamak K. et al. *Female hepatology; Favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection*. In: World J. Gastroenterol., 2007, vol 13, p. 4295-4305.

6. Varac S.M., Jahn G.A., *The expression of estrogen, prolactin and progesteron receptors in mammary gland and liver of female rats during pregnancy and early thyroid hormones*. In: Endocr Res, 2005, v. 31, p. 537-370.

7. Hăulică I., *Fiziologie umană*, Ed. Medicală, București, 1996.

8. Brandebourg T.D., Bown J.L., Ben-Jonathan N. *Prolactin upregulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin release in male rat adipose tissue*. Biochem Biophys Res Commun. 2007 1;357(2), p. 408-13.

9. Дж. Теппермен, Х. Теппермен. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы*. Москва, Мир, 1989, стр.656.

10. Bogorad, R. L., Ostroukhova, T. Y., Orlova, A. N., Rubtsov P. M., Smirnova, O. V. *Prolactin receptors in rat cholangiocytes: Regulation of level and isoform ratio is sex independent*. BIOCHEMISTRY C/C OF BIOKIMIJA. 2006, 71 (2), p.178-184.

11. Highleyman. *Sex Hormone Receptor may Explain Higher Risk of Hepatocellular Carcinoma in Men*. Science Translation Medicine, 2010. [http:// www.hivandhepatitis.com/hep-b/news/2010/0611-2010-b.html](http://www.hivandhepatitis.com/hep-b/news/2010/0611-2010-b.html).

12. Kraus M.R., Schafer A., Bentik T. et al. *Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon-induced functional androgen deficiency or depression*. J of Endocrinology, 2005, 185, p. 345-352.

13. Nguen H.V., Molloson L.C., Taylor T.W. et al. *Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon- $\alpha$  therapy*. Internal Med Journal, 2006, 36(6), p. 362-366.

14. Karagiannis A., Harsonlis F. *Gonadial dysfunction in systemic diseases*. European J of Endocrinology, 2005, 152(4), p. 501-513.

15. Danoff A., Khan O., Wan Dw. et al. *Sexual dysfunction is highly prevalent among men with Chronic hepatitis C virus infection and negatively impactus health-related quality of life*. Am J Gastroenterol. 2006, Iun, 101 (6), p. 1235-1243.

16. Ahmed Abd Allah Selem Mekawy. *Pattern of sex hormones in Male Patients with with Decompensated Chronic Liver Disease. Thesis submitted for partial Fulfillment of Master Degree in Tropical Medicine*. Ain Shams University, 2009, p. 3.

17. Tan El Lyn. *Sex hormone explains higher liver cancer risk in men*. 2010, Hong Kong Wed May 19. <http://reuters.com/article/idUSTRE64joIY20100520>.



18. Cutier N.L.Ac. How Hepatitis C can affect a Patient Sex Life, 2007. [http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2007/03/how\\_hepatitis\\_c.html](http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2007/03/how_hepatitis_c.html).

19. Piazza M., Tasone G., Borgia G., et al. *Long-term interferon-alpha therapy does not affect sex hormones in males with chronic hepatitis C*. J Interferon Cytokine Res, 1997, Sep; 17(9), p. 525-529.

### Rezumat

Ficatul participă activ la metabolismul hormonilor, inclusiv al hormonilor sexuali androgeni și estrogeni, progesteron și prolactină. Există legături reciproce între starea funcțională a ficatului, activitatea centrilor hipotalamo-hipofizari, funcția gonadelor și, respectiv, nivelul hormonilor sexuali în sânge. În bolile cronice difuze ale ficatului are loc tulburarea acestor interrelații, iar modificările hormonale survenite pot afecta funcția sexuală. În același timp, fundalul hormonal optimal posedă efect protectiv asupra ficatului și micșorează riscul dezvoltării hepatocarcinomului. Este necesară diagnosticarea timpurie și corecția oricăror disfuncții sexuale la pacienții cu boli cronice difuze ale ficatului în scopul ameliorării calității vieții acestora.

### Summary

Liver participates in hormonal metabolism, including sex hormones such as androgen and estrogen, progesterone and prolactin. The well-known correlation exists between the functional state of the liver, hypothalamic-pituitary activity centers, and gonadal function, namely, the sex hormones. In chronic diffuse liver diseases develops the violation of these interrelations, while occurred hormonal changes can affect sexual function. At the same time, optimal hormonal background has protective effect on the liver and reduces the risk of hepatocellular carcinoma developing. Any sexual dysfunction in patients with chronic diffuse liver diseases required early diagnosis and correction in order to improve the quality of life of these patients.

### Резюме

Печень участвует в метаболизме гормонов, в том числе половых гормонов, таких как андрогены, эстрогены, прогестерон и пролактин. Существует корреляция между функциональным состоянием печени, гипоталамо-гипофизарными центрами активности половой функции, а именно половыми гормонами. При хронических диффузных заболеваниях печени нарушаются эти тонкие взаимоотношения, в то же время происшедшие гормональные изменения влияют на сексуальную функцию. Вместе с тем, оптимальный гормональный фон обладает защитным механизмом и снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Любые сексуальные дисфункции у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени требуют ранней диагностики и коррекции с целью улучшения качества жизни у таких больных.

## FORMA HBsAg NEGATIVĂ A MALADIEI FICATULUI, CONDIȚIONATE DE VIRUSUL HEPATIC B SAU INFECȚIA CU VHB OCULTĂ

*Iulianna Lupașco*, doctor în medicină, conferențiar-cercetător USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Infecția ocultă VHB se consideră atunci când în sânge nu este detectat HBsAg, dar țesutul hepatic conține ADN VHB (indiferent de prezența sau absența în ser a ADN VHB) [8]. Autorii propun diferențierea noțiunilor *infecție VHB ocultă* (IBO) și *hepatită B ocultă* (HBO) [1]. Se deosebesc două forme de bază ale IBO: a) seronegativă, atunci când lipsește orice marker serologic al infecției VHB, și b) seropozitivă cu anti-HBcore+ sau seropozitivă cu anti-HBcore+ și anti-HBs+[4]. În Republica Moldova publicațiile vizând IBO sunt unice [10].

**Scopul cercetării:** studierea activității markerilor de citoliză (ALT, AST, fructozo-monofosfaldolaza - F-1-FA) în infecția VHB ocultă și în hepatita VHB ocultă a jeun și în dinamica testului original cu glucoză și eufilină.

**Material și metode.** Grupul de studiu a fost constituit din 72 de pacienți cu infecție VHB ocultă, depistați (32%) în urma investigării a 225 de persoane cu infecție VHB cronică. În calitate de lot-martor (grupul 1) au fost examinate 31 de persoane sănătoase. Pacienții cu forma VHB ocultă au fost divizați în două grupuri: infecție VHB ocultă (IBO) fără semne de hepatită (grupul 2) și bolnavi cu hepatită VHB ocultă (HBO) (grupul 3). Toate persoanele incluse în studiu au fost testate prin metode serologice de apreciere a markerilor hepatici: HBsAg, antiHBcor, anti-HBs, HBeAg, antiHBe, antiHDV, antiHCV și ADN VHB (metoda calitativă). Particularitatea acestui studiu este că enzimele sindromului de citoliză (ALT, AST, F-1-FA) au fost apreciate nu doar a jeun, dar și în dinamica testului original cu eufilină și glucoză la intervale de 60 și 120 min. după stimulare (patenta № 913).

Infecția VHB ocultă a fost diagnosticată prin decelarea titrelor pozitive de anti-HBcore la persoanele nevaccinate în lipsa anti-HBs și ADN VHB în ser. Persoanele acestui grup (grupul 2) nu au avut simptome clinice caracteristice pentru maladia hepatică, la scintigrafia hepatică și USG abdominală au lipsit semne de afecțiune a ficatului. Hepatita VHB ocultă (grupul 3) a fost diagnosticată folosind metodele clinico-paraclinice complexe.

**Rezultatele obținute.** Lotul-martor (grupul 1) a fost constituit din 31 de persoane sănătoase. Studierea



cineticii transaminazelor a pus în evidență creștere veridică a activității ALT, AST și F-1-FA la intervalul de 60 min. a probei cu euflină și glucoză (TEG) ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), comparativ cu valorile inițiale a jeun. După 2 ore (120 min.) activitatea transaminazelor revine la valorile inițiale.

**Infecția VHB ocultă (IBO) fără hepatită.** În grupul 2 au fost incluse 28 de persoane cu IBO fără hepatită. Curbele enzimaticice (ALT și AST) în dinamica testului cu euflină și glucoză (TEG) nu s-au deosebit de cele determinate în lotul-martor (grupul 1). La pacienții cu IBO, de asemenea, s-au înregistrat creșteri ALT ( $36,41 \pm 2,38$  iu/l) și AST ( $22,63 \pm 1,57$  iu/l) la 60 min. după stimulare, comparativ cu valorile inițiale a jeun ( $27,04 \pm 2,11$  iu/l,  $15,36 \pm 1,38$  iu/l,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Cu toate că analiza statistică a curbelor F-1-FA nu demonstrează elevări veridice, totuși, se observă o tendință de majorare a activității acestor enzime.

Analiza comparativă a enzimogramelor în IBO și în lotul-martor a pus în evidență unele diferențe de valori a jeun ( $27,04 \pm 2,11$  iu/l) și la finele probei ( $24,96 \pm 1,89$  iu/l). Activitatea ALT în IBO a fost mai mare decât la persoanele sănătoase ( $20,42 \pm 1,35$  iu/l,  $p < 0,01$ ;  $20,0 \pm 1,72$  iu/l,  $p < 0,05$  corespunzător). În grupul 2 activitatea AST la 60 min. ale TEG a avut valori mai mici față de lotul-martor. Merită atenție faptul că stimularea cu glucoză și euflină în IBO se soldează cu creșteri mai puțin importante ale ALT (de 1,3 ori) și AST (de 1,47 ori), comparativ cu ascensiunile ALT și AST la persoanele sănătoase (de 1,8 și 1,9 ori respectiv). În caz de infecție VHB ocultă, activitatea F-1-FA a fost mai joasă față de lotul-martor la toate intervalele de timp ale TEG, în special la 60 min. după stimulare ( $p < 0,01$ ).

**Infecția VHB ocultă și hepatita (HBO).** Studiarea enzimogramelor ALT, AST și F-1-FA în dinamica TEG la bolnavii cu infecție ocultă VHB cu hepatită (HBO) a pus în evidență tendința de ascensiune a acestor parametri la 60 min. cu revenirea încetinită a valorilor enzimaticice către finele probei. Ascensiunile enzimelor studiate (ALT – 1,2 ori; AST – 1,29 ori; F-1-FA – 1,24 ori) au fost mai slabe comparativ cu persoanele din grupurile 1 și 2. Nivelul transaminazelor și F-1-FA în toate probele TEG a depășit parametrii similari apreciați în lotul-martor și în grupul IBO ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ).

Datele prezentate sugerează existența unui sindrom de citoliză mai exprimat în HBO, comparativ cu IBO.

**Discuții.** Investigarea complexă a 225 de bolnavi suspecți pentru hepatita cronică B a permis depistarea infecției VHB oculte în 32% cazuri (72 pacienți), dintre ei date clinico-paraclinice de hepatită au lipsit la

12,44% (28) și au fost prezente la 19,56% (44). La nivel global, prevalența HBO variază în funcție de zona geografică și de caracteristicile grupului investigat [3]. În statele occidentale infecția VHB ocultă a fost apreciată la 0,1-2,4% din donatorii de sânge HBsAg negativi prin decelarea anti HBcore+ ( $\pm$ antiHBs). În Asia (China, Coreea) la nivel populațional, printre persoanele cu transaminaze normale prevalența HBO variază între 7,5% și 16% [2; 3]. Datele noastre corespund cu rezultatele publicate de Kim S.M., 2007.

Deseori IBO se depistează la utilizatorii de droguri intravenoase, la bolnavii cu hemofilie (45-50%), la pacienții aflați la hemodializă (36%) [6], la persoanele HIV infectate (8-51%) [8]. Rezultatele unui studiu efectuat în Italia înregistrează HBO la 16,3% din 98 de persoane examinate, fără manifestări clinico-biochimice de boală, iar antiHBcor+ s-au determinat în 62,5% cazuri [8].

Până în prezent încă nu sunt clarificate toate mecanismele patogenetice de apariție a infecției VHB oculte. Dispariția este explicată de majoritatea savanților prin complexul de factori dependenți de virusul B, dar și de starea organismului-gazdă (host-factors): mutația în regiunea –S a VHB, localizarea extrahepatică a ADN VHB, răspuns imun neadecvat, interferența cu alte virusuri hepatotrope, genotipul VHB și complexele imune ce conțin VHB [7].

**Importanța clinică a infecției VHB oculte.** În prezent este demonstrat că persoanele cu IBO pot fi surse de infecție în caz de transfuzii de sânge și transplant de organe (ficat, rinichi, transplant medular), în special, dacă la donatorii HBsAg negativi sunt prezenți antiHBcore+. În aceste situații recipienții pot dezvolta hepatită VHB acută [9].

Cercetarea efectuată de noi, de asemenea, demonstrează că IBO aparent asimptomatică în condițiile stimulării cu euflină și glucoză se manifestă prin modificarea curbelor enzimaticice. În hepatita VHB ocultă s-au înregistrat modificări mai exprimate ale cineticii enzimelor de citoliză, fenomen ce poate fi utilizat în cazurile de diagnosticare diferențială între cele două forme de infecție VHB ocultă. Metoda propusă de noi (aprecierea activității transaminazelor în dinamica TEG) este simplă, minimal invazivă, nu necesită cheltuieli mari și poate fi utilizată în practica clinică.

#### **Concluzii:**

1. Investigarea a 225 de pacienți cu suspjecție la hepatita cronică B a depistat prezența infecției oculte VHB în 32% (72), inclusiv infecția ocultă fără hepatită – în 12,44% (28) și cu hepatită VHB – în 19,56% (44) cazuri.

2. Investigarea activității transaminazelor (ALT, AST) și fructozo-monofosfaldolazei (F-1-FA) în dinamica testului euflin-glucozic a depistat dereglarea

formeii enzimogramelor la pacienții cu infecția ocultă VHB, comparativ cu datele corespunzătoare în grupul de control și la persoanele cu hepatita ocultă VHB.

3. La pacienții cu hepatita ocultă VHB a fost determinată creșterea activității transaminazelor și fructozo-monofosfaldolazei în toate etapele testului eufilin-glucozic, comparativ cu pacienții cu infecție ocultă fără hepatită și cu persoanele sănătoase, ceea ce sugerează afectarea severă a capacității de rezervă a hepatocitelor.

4. Investigarea transaminazelor și fructozo-monofosfaldolazei la pacienții cu infecția ocultă VHB în dinamica testului eufilin-glucozic permite depistarea timpurie a disfuncției hepatice și diagnosticul diferențial dintre infecția ocultă VHB fără hepatită și infecția ocultă VHB cu hepatită.

#### Bibliografie selectivă

1. Dancygier H., Susser S., Dragan A., Zedem S., Sarrazin Ch., Lefkowitz J.H. *Viral Infections by Hepatotropic Viruses*. In: Clinical Hepatology, vol. 2. Springer Heidelberg. London, New York, 2010, p. 671-788.

2. Fang Y., Shang Q.L., Liu J.Y., et al. *Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients nad healthy people in China*. In: J. Infect., 2009, 58, p. 383-388.

3. Hollinger F.B. *Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult*. In: Transfusion, 2008, 48, p. 1001-1026.

4. Hollinger F.B., Sood G. *Occult hepatitis B virus infection: a covert operation*. In: J. Viral Hepat., 2010, 17(1), p. 1-15. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/715052>

5. Kim S.M., Lee K.S., Park C.J., et al. *Prevalence of occult hepatitis B virus infection among subjects with normal serum ALT levels in Korea*. In: J. Infect., 2007, 54, p. 185-191.

6. Minuk G.Y., Sun D.F., Greenberg R., et al. *Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population*. In: Hepatology, 2004, 39, p. 51-57.

7. Oproiu A. *Occult Viral Hepatitis B Infection*. In: Romanian Journal of Hepatology, 2007, 3(3), p. 41-47.

8. Raimondo G., Navarra G., Mondello S., et al. *Occult hepatitis V virus in liver tissue of individuals without hepatic disease*. In: J.Hepatol., 2008, 48, p. 743-746.

9. Samuel D., Forns X., Berenguer M., Trautwein C., Burroughs A., Rizetto M., et al. *Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis* (Paris, France, January 12-14, 2006), In: J. Hepatol., 2006, 45, 127-143.

10. Spănu C., Iarovi P., Holban T., Cojuhari L. *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008, p.199.

#### Rezumat

Au fost investigați 225 de bolnavi cu infecție cu virus hepatic B (VHB). Infecția B ocultă fără hepatită (OBO) a fost depistată în 12,44% cazuri, infecția ocultă B cu hepatită (HBO) – la 19,56% pacienți. Lotul-martor a fost constituit din 31 de persoane sănătoase. Particularitatea studiului constă în cercetarea activității ALT, AST și fructozo-monofosfaldolazei (F-1-FA) în dinamica testului original cu eufilină și glucoză (TEG). În grupul cu HBO a fost stabilită modificarea enzimogramelor ALT, AST și F-1-FA, în comparație cu parametrii similari din lotul-martor. În HBO activitatea transaminazelor și a F-1-FA în dinamica TEG se deosebește veridic de curbele enzimactice dinamice apreciate în HBO și la persoanele sănătoase. Este justificată propunerea de a folosi această metodă pentru diagnosticarea timpurie a dereglărilor funcției ficatului în caz de infecție VHB ocultă.

#### Summary

We examined 225 patients with HBV infection. Presence of occult HBV infection without hepatitis (OBI) was revealed – in 12.44%, and with hepatitis B (OHB) – in 19.56%. 31 practically healthy persons served as a control group. A feature of this study was the examination of the ALT, AST and fructose-1-mono-phosphataldolase (F-1-FA) activity in the dynamics of the original euphylline-glucose test (GET). A significant change of ALT, AST, and F-1-FA enzymogramms was found in the OBI group in comparison with similar data in control group. The transaminase and F-1-FA activity was significantly different in OHB in the dynamics of GET from the enzymogramms in OBI and control group. The proposed method is useful for early diagnosis of liver function in occult HBV infection.

#### Резюме

Обследовано 225 больных с HBV инфекцией. Окультная инфекции без гепатита (ОБИ) была выявлена в 12,44% и окультная инфекция с HBV гепатитом (ОHB) – в 19,56% случаев. Контролем служили практически здоровые лица (31). Особенностью данного исследования является изучение активности АЛТ, АСТ и фруктозо-монофосфатальдолазы (Ф-1-ФА) в динамике оригинального глюкозо-эуфиллинового теста (ГЭП). В группе ОБИ выявлено значимое изменение ферментogramм АЛТ, АСТ и Ф-1-ФА в сравнении с аналогичными данными группы контроля. При окультном HBV гепатите (ОHB) активность трансаминаз и Ф-1-ФА в динамике ГЭП достоверно отличается от показателей ферментogramм при ОБИ и от соответствующих значений в группе контроля. Предложенный метод целесообразно использовать для своевременной диагностики нарушения функции печени при окультной HBV инфекции.

## NEFROLOGIE

EVALUAREA IL6 LA PACIENȚII  
CENTRULUI DE DIALIZĂ ȘI  
TRANSPLANT RENAL AL IMSP SCR

**Natalia Cornea**, medic nefrolog  
Centrul de Dializă și Transplant Renal al IMSP  
Spitalul Clinic Republican,  
Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală,  
USMF “Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Unele aspecte ale morbidității și mortalității pacienților la dializă sunt legate de diverse evenimente celulare și, în special, de producția de citochine de către celulele polimorfonucleate circulante sangvine (PBMCS). Citochinele sunt o familie pleiotropă de polipeptide, cu greutatea moleculară variind de la 10 la 45 kD. Ele sunt produse de diferite celule ca răspuns la stimulii inflamatori. Citochinele pot modula o varietate de funcții, atât a celulelor circulante ale sistemului imunitar, cât și a celulelor mezenchimale, endoteliale și epiteliale [1]. În literatură există un șir de dovezi că interacțiunea dintre sânge și membrana de dializă induce eliberarea mai multor citochine din celulele mononucleare circulante, cum ar fi interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) și factorul-1 chemotactic al monocitelor (MCP-1). Acțiunea specifică a oricărei dintre aceste substanțe poate fi relevantă în patogeneza manifestărilor clinice, adesea observate în stadiul final al bolii cronice de rinichi și la pacienții ce urmează tratament prin hemodializă cronică [2, 3]

Procedura de dializă în sine poate determina eliberarea de citochine, inclusiv IL-1, TNF  $\alpha$  și IL-6, care se presupune că stimulează sinteza și eliberarea de  $\beta_2$ -microglobulină din macrofage și crește expresia

sia clasei I de antigene HLA care, la rândul lor, la fel cresc expresia  $\beta_2$ -microglobulinei [4, 5].

Cauzele majorării nivelurilor IL-6 plasmatică la pacienții cu boală cronică renală, stadiul terminal (BCRT), pot fi legate de o multitudine de factori: bătrânețea; diminuarea funcției renale și retenția toxinelor uremice; comorbidități; suprasarcină de volum sau insuficiență cardiacă cronică; infecții persistente; *Chlamydia pneumoniae*: infecții de cateter, peridontite; stres oxidativ; majorarea țesutului adipos visceral; factori legați de dializă; bioincompatibilitate, dializat nesteril, backfiltrație.

În timp ce majoritatea altor citochine funcționează prin mecanism paracrin / autocrin, efectele majore ale IL-6 sunt o consecință a prezenței sale în circulație. Aceste efecte pot avea loc în regiuni diferite și la distanță de la originea sa. Combinația celor două efecte la distanță și locale poate fi un motiv pentru care IL-6 este considerată un factor negativ, ce poate promova ateroscleroza și cașexia. IL-6 poate fi detectată la persoanele sănătoase până la 10 pg/ml, iar la pacienții cu BCR valorile sunt ridicate [6].

**Obiective:** evaluarea nivelului interleucinei 6 (Il6) la un grup de pacienți cu BCRT, care se află la tratament prin dializă în Centrul de Dializă și Transplant Renal, IMSP SCR.

**Materiale și metode.** S-a studiat un grup de 57 de pacienți cu BCRT, care urmează tratament prin hemodializă programată în Centrul de Dializă și Transplant Renal, IMSP SCR, selectați în mod aleator. Toți pacienții au fost supuși unei hemodialize similare, la aparate de tip “Fresenius 4008” B și S, cu utilizarea soluției dializante de tip bicarbonat. În toate cazurile au fost utilizate dializoare “Hemoflow”, membrana polisulfon (“Fresenius”), în conformitate cu planul standard de tratament. Evaluarea Il6 s-a efectuat în-

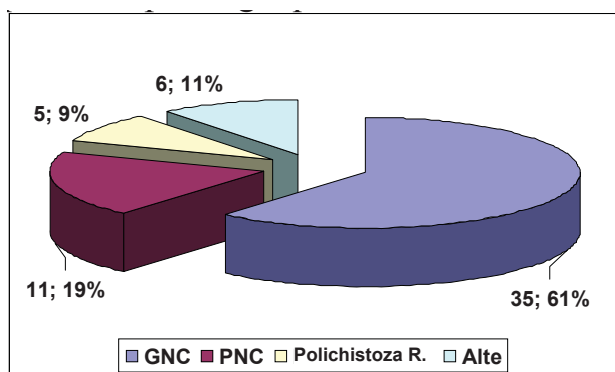


Figura 1. Etiologia IRC.

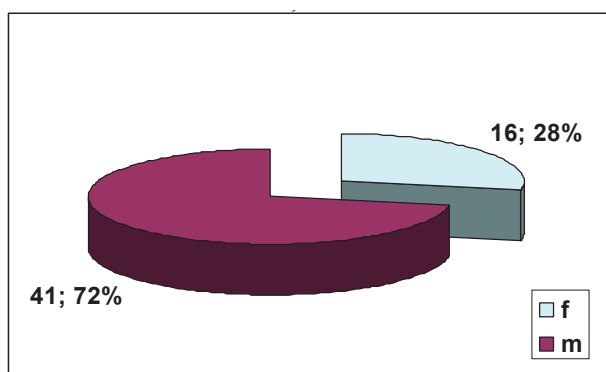


Figura 2. Repartizarea pacienților cu IRC în funcție de sex.

inte de ședința ordinară de hemodializă prin metoda ELISA. Valorile normale ale Il6, recomandate de producătorul reagentului de laborator, este 1-10 pg/ml. Studiul statistic a fost efectuat prin intermediul programului „Statistica 7”. Metodele statistice utilizate includ: statistica de bază (media aritmetică, maximum, minimum, eroarea-standard, deviația-standard (DS) și intervalul de confidență (IC)), metoda ANOVA și testul Levenes, analiza statistică în grupuri dependente și independente.  $P < 0,05$  a fost considerat statistic veridic.

**Rezultate și discuții.** Din 57 de pacienți ai grupului de studiu, la 35 (61%) persoane patologia primară ce a dus la dezvoltarea insuficienței renale cronice (IRC) a fost glomerulonefrita cronică difuză (GNC), în 11 (19%) cazuri – pielonefrita cronică (PNC), în 5 (9%) cazuri – polichistoza renală, în 6 (11%) cazuri – IRC a fost provocată de alte patologii (figura 1). În grupul examinat au predominat bărbații, în raport 3:1 față de femei – 41 bărbați și 16 femei, fiind caracteristic pentru structura populației pacienților ce urmează tratament prin dializă în Republica Moldova (figura 2). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 22 și 66 de ani (vârsta medie –  $44,14 \pm 2,3$ ).

Nivelul Il6 a fost cuprins între 1,1 pg/ml și 45,8 pg/ml, cu media de 14,36 pg/ml. Datele obținute la măsurarea Il6 în serul pacienților aflați la dializă au fost relativ omogene (testul Levenes,  $p = 0,000021$ ). 27 (47,3%) de bolnavi au avut Il6 în limitele fiziologice normale (0-10 pg/ml), iar 30 (52,7%) – peste limitele normei.

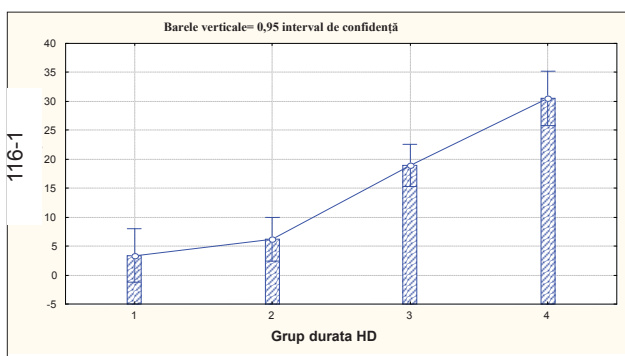


Figura 3. Variația Il6 în funcție de durata tratamentului HD.  $P = 00000$ .

În conformitate cu durata aflării la tratament substitutiv extrarenal, pacienții au fost repartizați în 4 grupuri: 0-2 ani, 2-5 ani, 5-10 ani și peste 10 ani de hemodializă. Astfel, 11 pacienți au urmat tratament prin hemodializă mai puțin de 2 ani – grupul 1; 17 bolnavi urmează hemodializă între 2 și 5 ani – grupul 2; 18 sunt la epurare extrarenală între 5 și 10 ani – grupul 3 și 11 persoane, cu un anamnezic de peste 10 ani, au format grupul 4. Pacienții din grupul 1 au avut valoarea

media a Il6 de  $3,39 \pm 0,56$  pg/ml (DS 1,86 pg/ml, IC 2,14-4,64 pg/ml). Valoarea medie a concentrației Il6 în serul pacienților din grupul 2, la fel s-a situat în limitele normale ale acestui parametru (0-10 pg/ml) și a constituit  $6,18 \pm 0,62$  pg/ml (DS 2,57 pg/ml, IC 4,9-7,5 pg/ml). În grupul bolnavilor aflați la tratament prin hemodializă între 5 și 10 ani valorile medii ale Il6 au fost de  $18,9 \pm 2,2$  pg/ml (DS 9,4 pg/ml, IC 14,2-23,6 pg/ml), fiind semnificativ mai mari, comparativ cu primele 2 grupuri. Bolnavii cu durata tratamentului prin dializă peste 10 ani au avut nivelul Il6  $30,5 \pm 3,7$  pg/ml (DS 12,2 pg/ml, IC 22,3-32,7 pg/ml).

La analiza ANOVA, testele univariate, precum și la analiza statistică în grupuri dependente, s-a apreciat o dependență și o corelație directă între valorile Il 6 și durata aflării la dializă ( $p < 0,0001$ ) (figurile 3, 4). Au fost apreciate diferențe statistice semnificative ale nivelului Il6 serice între grupul 4 și grupurile 1 ( $p < 0,0001$ ), 2 ( $p < 0,0001$ ) și 3 ( $p < 0,0002$ ), între grupul 3 și 1 ( $p < 0,0001$ ), 2 ( $p < 0,0001$ ) și 4 ( $p < 0,0002$ ). Creșterea valorilor IL6 în grupul 2 față de grupul 1 nu a fost statistic semnificativă, media situându-se în limitele normale ale parametrului de laborator.

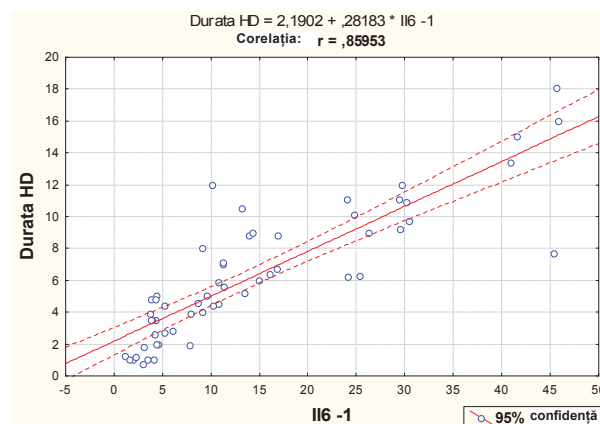


Figura 4. Corelația dintre Il6 și durata HD.

Din 57 de pacienți investigați, 41 au fost bărbați și 16 – femei. Bărbații au avut valoarea medie a Il6  $15,3 \pm 2,2$  pg/ml (DS 13,8 pg/ml, IC 10,9-19,6 pg/ml). Valoarea medie a concentrației Il6 în serul femeilor a constituit  $12,0 \pm 2,1$  pg/ml (DS 8,4 pg/ml, IC 7,5-16,5 pg/ml). Nu s-a apreciat nici o diferență statistic semnificativă între valorile Il6 la bărbați și femei (ANOVA, testele univariate, analiza statistică în grupuri dependente și independente:  $p > 0,05$ ).

Astfel, în studiul nostru, peste 50% din pacienții la dializă au valori peste normă ale Il6. Cauzele posibile ale majorării nivelurilor plasmatiche ale IL-6 la pacienții cu BCRT sunt multe. Kaizu et al. [7] a arătat că mai mulți factori, cum ar fi HD pe termen lung, vârsta, utilizarea dializatoarelor cu membrană bioincompatibilă sunt asociate cu valori crescute ale IL-6.

Contactul cu membrana de dializă, precum și în



teracțiunea cu fracțiunile complementului, deși capabile a induce selectiv transcrierea genei citochinelor în monocite, nu întotdeauna o stimulează. Unii autori au raportat o insuficiență a eliberării endotoxin-induse a IL-1 și IL-6 din PBMC la pacienții dializați, sugerând o capacitate redusă a celulelor imune ale acestora de a răspunde la stimulii patologici [8]. Alți autori nu au găsit dovezi cu privire la producerea sau eliberarea de citochine (TNF- $\alpha$ , IL-6 și mRNA ce codează IL-1b) din monocite în timpul hemodializei cu bicarbonat cu flux ridicat, nici la utilizarea membranelor ce activează complementul, nici cu dializat contaminat [9].

#### Concluzii:

1. Valoarea medie a Il6 circulante la pacienții aflați la dializă în Centrul de Dializă și Transplant Renal este de 14,36 pg/ml (lotul fiind omogen,  $p < 0,001$ ).

2. A fost determinată o creștere statistic semnificativă a valorilor Il6 odată cu majorarea duratei tratamentului substitutiv. Valoarea medie a Il6 la pacienții cu durată HD < 2 ani a constituit  $3,39 \pm 0,56$  pg/ml, iar la cei cu un anamnezic de peste 10 ani de epurare extrarenală –  $30,5 \pm 3,7$  pg/ml (ANOVA,  $p < 0,0001$ ).

3. Nu există diferențe statistic semnificative între nivelul Il6 la femei ( $12,0 \pm 2,1$  pg/ml) și bărbați ( $15,3 \pm 2,2$  pg/ml) ( $p > 0,05$ ).

#### Bibliografie selectivă

1. Nathan C.F. *Secretory products of macrophages*. In: J Clin Invest; 1987, 79, p. 319–326.
2. Dinarello C.A. *Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis?* In: Kidney Int., 1992, 41, p.683–694.
3. Vilcek J., Le J. *Immunology of cytokines: An introduction*, In: The Cytokine Handbook, edited by Thomson A., San Diego, Academic Press, 1991, p. 1–17.
4. Sharma K., Considine R.V., Michael B., Dunn S.R., Weisberg L.S., Kurnik B.R., *Plasma leptin is partly cleared by kidney and is elevated in hemodialysis patients*. In: Kidney Int, 1997, 51, p. 1980–1985.
5. Westbrook J., Feng Z., Chen L., Yang H., Berman H.M. *The protein data bank*. In: Nucleic Acids Res, 2003, 28, p. 235–242.
6. Stenvinkel P., Barany P., Heimbu Rger O., et al. *Mortality, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: What is the role of interleukin-6?* In: Kidney Int., 2002, 61, p. S103–S108.
7. Kaizu Y., Kimura M., Yoneyama T., et al. *Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients*. In: Am J. Kidney Dis., 1998, 31, p. 93–100.
8. Paczek L., Schaefer R.M., Heidland A. *Dialysis membranes decrease immunoglobulin and interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells in vitro*. In: Nephrol Dial Transplant 1991, 3, p. 41–44.
9. Grooteman M.P.C., Nube' M.J., Daha M.R., Van Limbeek J., et. al. *Cytokine profiles during clinical high-flux dialysis: No evidence for cytokine generation by circulating monocytes*. In: J. Am. Soc. Nephrol., 1997, 8, p. 1745–1754.

#### Rezumat

Valoarea medie a Il6 circulante la pacienții aflați la dializă (HD) în Centrul de Dializă și Transplant Renal constituie 14,36 pg/ml (lot omogen,  $p < 0,001$ ). S-a apreciat creșterea statistic semnificativă a valorilor Il6 odată cu majorarea duratei tratamentului substitutiv. Il6 la pacienții cu durată HD < 2 ani a avut media de  $3,39 \pm 0,56$  pg/ml, comparativ cu HD > 10 ani –  $30,5 \pm 3,7$  pg/ml (ANOVA,  $p < 0,0001$ ). Nu există diferențe statistic semnificative între nivelul Il6 la femei ( $12,0 \pm 2,1$  pg/ml) și la bărbați ( $15,3 \pm 2,2$  pg/ml) ( $p > 0,05$ ).

#### Summary

Mean circulating level of IL6 in patients on dialysis (HD) in the Dialysis and Renal Transplantation Center is 14.36 pg/ml (batch homogeneous  $p < 0.001$ ). IL6 values are increasing statistically significant with increasing of substitution treatment duration. IL6 in patients with HD duration <2 years was  $3.39 \pm 0.56$  pg/ml compared with HD > 10 years -  $30.5 \pm 3.7$  pg/ml (ANOVA,  $p < 0.0001$ ). No statistically significant differences between IL6 levels in women ( $12.0 \pm 2.1$  pg/ml) and men ( $15.3 \pm 2.2$  pg/ml) ( $p > 0.05$ ) were found.

#### Резюме

Среднее значение циркулирующего интерлейкина 6 (Ил6) у пациентов Центра Диализа и Пересадки Почек составило 14,36 пг/мл (однородная группа,  $p < 0,001$ ). Значения Ил6 статистически значимо увеличиваются при продолжительной заместительной терапии. Ил6 у пациентов с длительностью диализа <2 лет составил  $3,39 \pm 0,56$  пг/мл по сравнению с  $30,5 \pm 3,7$  пг/мл у больных больше 10 лет диализа (ANOVA,  $p < 0,0001$ ). Не было найдено статистически значимых различий между уровнями Ил6 у женщин ( $12,0 \pm 2,1$  пг/мл) и у мужчин ( $15,3 \pm 2,2$  пг/мл) ( $p > 0,05$ ).

## UNELE MODIFICĂRI ALE HEMOGRAMEI LA PACIENȚII UREMICI CU DIFERITE REGIMURI DE TRATAMENT

*Natalia Cornea*, medic-nefrolog

Centrul de Dializă și Transplant Renal al IMSP  
Spitalul Clinic Republican,  
Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgică,  
USMF “Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Supraviețuirea, morbiditatea și calitatea vieții pacienților supuși tratamentului de epurare extrarenală sunt încă serios influențate de complicațiile acute și pe termen lung, legate de acest tratament în sine. Prin urmare, are o importanță majoră îmbunătățirea îngrijirii medicale a pacienților la dializă, mai

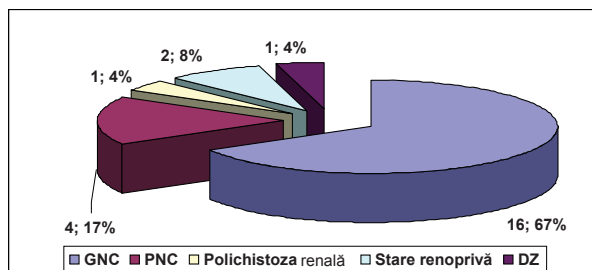


Figura 1. Etiologia IRC în grupul HDF.

presus de toate fiind calitatea procedurii de dializă. Noutatea tehnologică în ultimii ani sunt monitoarele automate de dializă, care permit o personalizare a tratamentului, aparate de dializă cu control al ultrafiltrării și dializa cu bicarbonat. O importanță majoră o au membranele de dializă „biocompatibile”, care în funcție de dimensiunile porilor și caracteristicile fizice, pot fi cu flux scăzut (low flux) și cu flux ridicat (high flux). Metodele de dializă ce folosesc fenomenul de convecție – hemodializa high flux, hemodiafiltrarea și hemofiltrarea – au un avantaj clinic față de dializa-standard, atunci când contează rezultatele fiziologice. În ultimele decenii, s-a demonstrat superioritatea acestor tehnici de dializă în îmbunătățirea morbidității, mortalității și calității vieții.

Anemia la pacienții dializați reprezintă un sindrom complex. Nu doar deficitul absolut sau relativ de eritropoietină poate contribui la patogenia anemiei, dar există mulți alți factori implicați, printre care inhibarea măduvei osoase, indusă de retenția metaboliților toxici. Contaminarea microbiologică și pirogenă a dializatului și producția secundară de citochine, de asemenea, joacă un rol negativ în provocarea sau agravarea anemiei. Villaverde et al. [1] au demonstrat că la trecerea de la dializatoarele cu membrane celulozice la polisulfonă high-flux, în absența unor modificări ale dozei de dializă, răspunsul la eritropoietină (rh-EPO) s-a îmbunătățit cu aproximativ 14% la 31 de pacienți dializați. Într-un grup mic, ce a inclus doar opt pacienți dializați, Kobayashi et al. [2] au arătat rezultate clinice pozitive la utilizarea membranei cu pori mari (BK-F polimetilmetacrilat). Designul acestui studiu a prezentat câteva aspecte negative importante: lipsa randomizării, eșantionul mic și absența grupului de control. În mod similar, Kawano et al. [3], au împărtășit experiența lor în tratamentul substitutiv la 10 pacienți tratați prin hemodializă cu un dializator high-flux (BK-F).

**Obiective:** evaluarea schimbărilor hemogramei la pacienții cu IRC st. terminal, care se află la tratament prin dializă în Centrul de Dializă și Transplant Renal, IMSP SCR, la schimbarea regimului de dializă și includerea în programul de tratament a ședințelor de hemodiafiltrare.

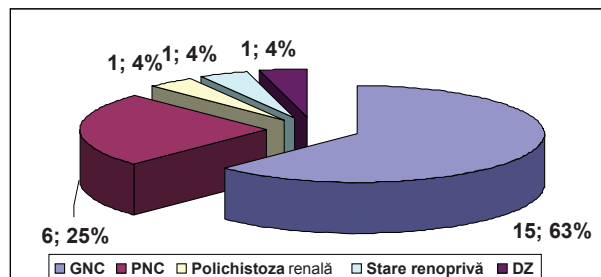


Figura 2. Etiologia IRC în grupul HD.

**Materiale și metode.** S-a studiat un grup de 48 de pacienți cu IRC care urmează tratament prin hemodializă programată în Centrul de Dializă și Transplant Renal, IMSP SCR. Toți pacienții au fost supuși unei hemodialize similare, la aparate de tip „Fresenius 4008” B și S, cu utilizarea soluției dializante de tip bicarbonat. În toate cazurile au fost utilizate dializoarele „Hemoflow”, membrana polisulfon (Fresenius), în conformitate cu planul-standard de tratament. În conformitate cu efectuarea hemodiafiltrării, pacienții au fost împărțiți în loturi: 1 – cei care în regimul obișnuit de dializă au efectuat hemodializă și hemodiafiltrare (a fost modificat programul de tratament: o ședință de hemodializă în săptămână a fost schimbată cu o ședință de hemodiafiltrare, fără modificarea frecvenței, pe parcursul a 6 săptămâni), 2 – pacienții ce au urmat doar hemodializă. La toți bolnavii s-a efectuat investigația hematologică generală până la inițierea studiului și la finisarea lui.

**Rezultate și discuții.** Etiologia IRC în ambele grupuri de studiu a fost relativ uniformă ( $p > 0,05$ ). Din 24 pacienți ai grupului 1 (HDF) la 16 (67%) persoane patologia primară ce a dus la dezvoltarea IRC a fost glomerulonefrita cronică difuză (GNC), în 4 (17%) cazuri – pielonefrita cronică (PNC), în 1 (4%) caz – polichistoza renală, în 1 (4%) caz – nefropatia diabetică, iar în 2 (8%) IRC a fost provocată de alte patologii și la moment sunt în stare renoprivă (figura 1).

În grupul 2 (HD) etiologia IRC a fost asemănătoare: la 15 (63%) persoane patologia primară ce a provocat IRC a fost GNC, la 6 (25%) bolnavi – PNC și la câte 1 (4%) pacient – polichistoza renală, nefropatia diabetică și starea renoprivă (figura 2).

În grupul examinat au predominat bărbații, în raport 3:1 față de femei (37 bărbați și 11 femei), fiind caracteristic pentru structura populației pacienților ce urmează tratament prin dializă în Republica Moldova. (figura 3).

Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 25 și 67 de ani (vârsta medie –  $41,6 \pm 2,4$ ) în grupul cu tratament prin HDF și între 27 și 64 de ani (vârsta medie –  $40,1 \pm 2,1$ ) în grupul de control. Durata aflării bolna-

vilor la tratament prin epurare extrarenală în grupul 1 a fost de 0,7-16,4 ani (durata medie – 6,8 ±0,8 ani). 29,2% (7 pacienți) urmează tratament de epurare extrarenală între 6 și 10 ani, iar 20,8% (5 pacienți) au un anamnesic de peste 10 ani de terapie prin dializă. În grupul de control durata tratamentului prin dializă a constituit 0,8-17,2 ani (durata medie – 6,4 ±1,2 ani).

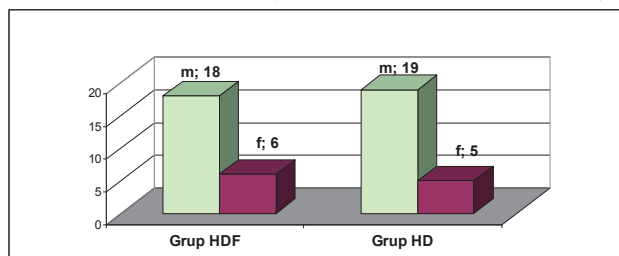


Figura 3. Repartizarea pacienților după sex în grupurile HDF și HF.

Rezultatele investigațiilor hematologice au arătat modificări caracteristice pacienților dializați: anemie, îmbătrânirea formulei leucocitare, majorarea VSH-lui (tabelul 1).

În urma tratamentului prin HDF, am observat majorarea numărului eritrocitelor într-un ml de la 3,2 la 3,3 x10<sup>9</sup>/ml (p=0,03), hematocritului, ce a crescut de la 29,7 la 31,25% (p=0,03), comparativ cu grupul de control, în care valorile acestor parametri au

rămas neschimbate: eritrocitele erau 3,1±0,1 inițial și 3,12±0,1 x10<sup>9</sup>/ml peste 6 săptămâni (p>0,05), iar hematocritul – 28,5±1,1 % și 29,7±1,3 % respectiv. În același timp, dinamica caracteristicilor eritrocitelor a avut o tendință inversă. Conținutul mediu de hemoglobină într-un eritrocit (MCH) s-a diminuat de la 29,71±0,4 pg până la 29,19±0,4 pg (p<0,001), iar concentrația medie de hemoglobină într-un eritrocit (MCHC) s-a micșorat de la 32,1 până la 31,4 g/dl (p<0,05) în grupul de studiu. În grupul de control aceste valori nu au suferit schimbări semnificative: MCH a fost 28,6±0,4 % în grupul HDF și 29,1±0,4 % în grupul de control, MCHC – 34,3±0,3 și 33,9±0,3 g/dl respectiv (p>0,05).

Pe parcursul terapiei convective, regimul tratamentului conservativ nu s-a schimbat. Toți pacienții utilizau preparate cu calciu, însă nici unul dintre ei nu primea preparate cu fier sau eritropoietine. Astfel, modificările anterior enumerate ale MCH, MCHC, Er și Ht denotă faptul accelerării hematopoiezei, ceea ce necesită administrarea suplimentară a preparatelor cu conținut de fier, acid folic și vitamina C, a remediilor proteice cu conținut de aminoacizi, pentru asigurarea componentelor constitutivi ai globulelor roșii. Rezultate de creștere a eritropoezei și micșorarea dozei de eritropoietină necesară au remarcat mai mulți nefrologi: Locatelli F., 2003; Bonforte G., 2002; Maduell

Tabelul 1

**Rezultatele investigației hematologice în grupurile de studiu**

Grupul pacienților Parametri hematologici	Grupul 1 (HDF)			Grupul 2 (HD)		
	Până la tratament	După tratament	p	Până la tratament	După tratament	p
WBC (x10 <sup>3</sup> /μl)	6,83±0,6	6,71±0,7	>0,05	6,97±0,7	6,82±0,6	>0,05
LY(x10 <sup>3</sup> / μl)	2,40±0,2	2,47±0,2	>0,05	2,48±0,2	2,52±0,2	>0,05
MO(x10 <sup>3</sup> / μl)	0,47±0,05	0,53±0,05	>0,05	0,45±0,05	0,50±0,05	>0,05
GR(x10 <sup>3</sup> / μl)	3,73±0,4	3,66±0,5	>0,05	3,61±0,5	3,62±0,5	>0,05
<b>RBC(x10<sup>9</sup>/ml)</b>	<b>3,23±0,1</b>	<b>3,33±0,1</b>	<b>=0,03</b>	3,1±0,1	3,12±0,1	>0,05
Hgb (g/dl)	9,59±0,4	9,68±0,4	>0,05	9,24±0,3	9,3±0,4	>0,05
<b>HCT (%)</b>	<b>29,72±1,2</b>	<b>31,25±1,5</b>	<b>=0,03</b>	28,5±1,1	29,7±1,3	>0,05
MCV (fl)	92,49±1,3	93,18±1,2	>0,05	94,2±1,6	95,1±1,3	>0,05
<b>MCH (pg)</b>	<b>29,71±0,4</b>	<b>29,19±0,4</b>	<b>&lt;0,001</b>	28,6±0,4	29,1±0,4	>0,05
<b>MCHC (g/dl)</b>	<b>32,14±0,3</b>	<b>31,37±0,2</b>	<b>&lt;0,05</b>	34,3±0,3	33,9±0,3	>0,05
RDW(%)	12,72±0,3	12,49±0,2	>0,05	12,68±0,3	12,5±0,2	>0,05
PLT(x10 <sup>3</sup> / μl)	232,1±31,2	194,8±21,0	>0,05	274,2±28,7	217,8±25,4	>0,05
PCT (%)	0,19±0,02	0,16±0,01	>0,05	0,18±0,02	0,16±0,01	>0,05
MPV(fl)	8,19±0,2	8,20±0,2	>0,05	8,2±0,2	8,19±0,2	>0,05
PDW(fl)	16,11±0,5	15,14±1,2	>0,05	15,9±0,6	15,2±0,7	>0,05
Nesegmentate(%)	1,42±0,3	1,58±0,4	>0,05	1,6±0,2	1,7±0,3	>0,05
Segmentate(%)	63,90±1,8	61,42±1,8	>0,05	62,7±1,7	60,8±1,9	>0,05
Eozinofile(%)	2,96±0,6	2,26±0,6	>0,05	3,1±0,5	2,4±0,6	>0,05
Bazofile(%)	0,67±0,2	0,40±0,2	>0,05	0,7±0,2	0,5±0,2	>0,05
Limfocite(%)	25,27±1,5	28,37±1,7	>0,05	26,4±1,6	29,7±1,8	>0,05
Monocite(%)	6,46±0,6	6,16±0,7	>0,05	6,7±0,8	6,2±0,6	>0,05
VSH (mm/h)	30,21±4,1	29,53±4,4	>0,05	32,0±4,3	30,8±3,8	>0,05

F., 1999 ş.a. [4-6]. Aceasta se datorează, în mare măsură, înlăturării factorilor ce inhibă eritropoietina prin utilizarea HDF şi, respectiv, exercitarea funcţiei sale în deplină măsură.

Ceilalţi parametri ai hemogramei ca leucocitele (WBC) (nesegmentate, segmentate, eozinofile, bazofile, limfocite, monocite), trombocitele (PLT), hemoglobina (Hgb) şi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) nu au variat considerabil pe parcursul tratamentului ( $p > 0,05$ ).

Locatelli et al. [7] a efectuat un studiu multicentric, controlat şi randomizat, în scopul de a testa ipoteza influenţei diverselor modalităţi de dializă asupra nivelului de hemoglobină, a verifica influenţa membranei cu flux înalt (BK-F polimetilmetacrilat) faţă de membrana de celuloză convenţională în îmbunătăţirea anemiei. Au fost examinaţi 84 de pacienţi şi a fost observată o creştere a nivelului hemoglobinei în populaţia ca un întreg, dar această tendinţă nu a fost semnificativ diferită între grupurile convenţional şi experimental. În grupul experimental cu utilizarea metodei high flux, s-a observat o tendinţă continuă de creştere a nivelului hemoglobinei, prezentă pe parcursul fiecărei luni în timpul studiului, eventual indicând o lungime insuficientă a perioadei de observare.

Aceste rezultate au sugerat conceptul că tratamentele convective on-line au un efect mai puternic asupra corecţiei anemiei comparativ cu terapia convenţională sau cu tehnicile-standard ale hemodiafiltraţiei (HDF). Tehnicile convective pot fi mai eficiente în atingerea nivelurilor mai ridicate ale hematocritului prin intermediul a două mecanisme:

1. eliminarea mai mare a moleculelor cu masă moleculară mică, medie şi mare;
2. contaminarea microbiologică şi pirogenă redusă a dializatului.

Maduell et al. [6] au urmărit pe parcursul unui an 37 de pacienţi, regimul de tratament al cărora a fost modificat de la HDF convenţional la HDF on-line. În timpul tratamentului prin HDF on-line a fost observată o creştere semnificativă a hemoglobinei şi hematocritului. Acest lucru a permis o scădere semnificativă a dozei de rh-EPO. În timpul perioadei de HDF on-line pacienţii au remarcat, de asemenea, ameliorarea dozei de dializă, realizată printr-o creştere cu 15% a Kt/V.

Grillo et al., 1999, au studiat 31 de pacienţi care au urmat tratament prin HDF on-line pentru cel puţin 9 luni. Ei au observat o creştere semnificativă a valorilor hemoglobinei şi, în consecinţă, reducerea statistic nesemnificativă a consumului de rh-EPO. Kt/V a rămas constant pe parcursul întregului studiu.

Confirmând importanţa sterilităţii dializatului în corijarea anemiei, Sitter et al. [8] au constatat o re-

ducere semnificativă şi durabilă a dozei de rh-EPO la pacienţii care au trecut de la hemodializa convenţională cu bicarbonat cu potenţială contaminare microbiologică a dializatului la o modalitate de tratament similară, dar folosind un dializat ultrapur produs on-line. Această schimbare a producerii lichidului pentru dializă, de asemenea, a condus la o contaminare bacteriană mai mică, urmată de o scădere semnificativă a CRP şi IL6. Într-o analiza multivariată, nivelul IL-6 s-a dovedit a fi puternic predictiv pentru doza rh-EPO în ambele grupuri (dializatul convenţional şi cel ultrapurificat).

Astfel, posibilitatea că cel puţin HDF on-line / HF poate realiza un control mai bun al anemiei este de perspectivă şi încurajatoare. Cu toate acestea, rezultatele sunt contradictorii, din cauza diferenţelor în modalităţile de tratament în grupurile de control, numărul mic de pacienţi înrolaţi şi deoarece anemia nu a fost rezultatul primar în toate studiile efectuate cu utilizarea HDF online / HF.

#### Concluzii:

1. În urma tratamentului cu hemodiafiltrare, s-a observat majorarea numărului eritrocitelor într-un ml de la 3,2 la 3,3  $\times 10^9$ /ml ( $p=0,03$ ), a hematocritului de la 29,7 la 31,25% ( $p=0,03$ ) şi micşorarea conţinutului mediu de hemoglobină într-un eritrocit de la 29,7 la 29,2 pg ( $p < 0,001$ ), iar MCHC s-a redus de la 32,1 până la 31,4 g/dl ( $p < 0,05$ ). În grupul ce a urmat doar hemodializă modificări semnificative nu au fost observate.

2. Tratamentul cu hemodiafiltrare înlătură toxinele uremice ce inhibă eritropoieza la pacienţii uremici care, respectiv, se ameliorează, şi scade doza necesară de eritropoietine.

#### Bibliografie selectivă

1. Villaverde M., Perez-Garcia R., Verde E. et al. *La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodialisis*. In: Nefrologia, 1999, 19, p. 161-167.

2. Kobayashi H., Ono T., Yamamoto N. et al. *Removal of high molecular weight substances with large pore size membrane (BK-F)*. In: Kidney Dial., 1993, 34, S-54-S157.

3. Kawano Y., Takaue Y., Kuroda Y., et al. *Effect on alleviation of renal anemia by hemodialysis using the high-flux dialyzer (BK-F)*. In: Kidney Dialy, 1994, p. 200-203.

4. Locatelli F., Del Vecchio L. *Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base?* In: Nephrol. Dial. Transplant., 2003, 18, p. 29-35.

5. Bonforte G., Grillo P., Zerbi S. et al. *Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with highvolume on-line-prepared substitution fluid*. In: Blood Purif., 2002, 20, p.357-363.

6. Maduell F., del Pozo C., Garcia H. et al. *Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemo-*



diafiltration. In: Nephrol. Dial. Transplant., 1999, 14, p. 1202–1207.

7. Locatelli F., Andrulli S. et al. *Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients*. In: Nephrol. Dial. Transplant., 2000, 15, p. 1399–1409.

8. Sitter T., Bergner A., Schiff H. *Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients*. In: Nephrol. Dial. Transplant., 2000, 15, p. 1207–1211.

#### Rezumat

Tratamentul cu hemodiafiltrare (HDF) înlătură toxinele uremice ce inhibă eritropoieza la pacienții uremici, care respectiv se ameliorează, și scade doza necesară de eritropoietine. În grupul de studiu, în urma tratamentului cu HDF s-a observat majorarea numărului eritrocitelor într-un ml – de la 3,2 la 3,3 x10<sup>9</sup>/ml (p=0,03), a hematocritului – de la 29,7 la 31,25% (p=0,03) și micșorarea conținutului mediu de hemoglobină într-un eritrocit de la 29,7 la 29,2 pg (p<0,001), iar MCHC s-a redus de la 32,1 până la 31,4 g/dl (p<0,05). În grupul ce a urmat doar hemodializă, modificări semnificative nu au fost observate.

#### Summary

Hemodiafiltration treatment removes uraemic toxins that inhibit erythropoiesis in uremic patients, subsequently improving erythropoiesis and decreasing the required dose of erythropoietin. In the study group hemodiafiltration increased the number of erythrocytes in one ml from 3.2 to 3.3 x10<sup>9</sup>/ml (p = 0.03), hematocrit from 29.7 to 31.25% (p = 0.03), lowered the average content of hemoglobin in an erythrocyte from 29.7 to 29.2 pg (p <0.001) and decreased MCHC from 32.1 to 31.4 g / dl (p <0.05). Significant changes were not observed in the hemodialysis group.

#### Резюме

Гемодиафильтрация (ГДФ) удаляет уремические токсины, препятствующие эритропоэзу у уремических пациентов, что соответственно уменьшает необходимую дозу эритропоэтина. В основной группе лечения ГДФ наблюдалось увеличение количества эритроцитов с 3,2 до 3,3 x10<sup>9</sup>/мл (p = 0,03), гематокрита – с 29,7 до 31, 25% (p = 0,03) и снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах – с 29,7 до 29,2 пг (p <0,001) и МСНС с 32,1 до 31,4 г / дл (p <0,05). В группе, которая следовала только гемодиализ, существенных изменений не наблюдалось.

## ENDOCRINOLOGIE

### IMPORTANȚA AUTOANTICORPILOR ICA ȘI GAD PENTRU CARACTERIZAREA FENOTIPULUI FORMEI LADA

*Zinaida Alexa*, dr. în med., medic-endocrinolog,  
*Zinaida Anestiadi*, dr. hab. în med., prof. univ.,  
*Vasile Anestiadi*, medic-endocrinolog,  
*Dumitru Harea*, dr. în med.,  
 medic-endocrinolog  
 USMF „Nicolae Testemițanu”;  
 IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) este un termen care întrunește pacienții cu fenotip al diabetului de tip 2, asociat cu prezența autoanticorpilor la celulele insulare, cu scăderea lentă a funcției de secreție a celulelor  $\beta$  [7,13]. Datele de statistică [L.Groop, 1998] denotă o frecvență de 10% a acestui tip de diabet în țările europene. O incidență similară a acestei forme de diabet a fost determinată și în studiul multicentric UKPDS [12].

Procesul autoimun în cadrul LADA are un șir de particularități. În calitate de markeri ai procesului autoimun caracteristic pentru LADA au fost evidențiați ICA și GAD, ultimii sunt depistați mult mai frecvent la această categorie de pacienți [11,12]. În comparație cu diabetul de tip 1, în diabetul LADA titrul anticorpilor este cu mult mai mic, însă, chiar la titruri similare ale GAD și ICA, valorile C-peptidei la pacienții cu LADA sunt semnificativ mai înalte, fenomen care denotă că funcția de secreție a insulinei de către celulele  $\beta$  pancreatice este păstrată [10]. În cadrul diabetului de tip 1, tempoul scăderii funcției de secreție a celulelor  $\beta$  este cu mult mai rapid în comparație cu LADA, în care funcția reziduală de secreție este păstrată pe parcursul mai multor ani [13].

Pentru LADA sunt caracteristice următoarele semne clinice: maladia debutează după vârsta de 30 de ani cu simptome clinice similare diabetului de tip 2 fără obezitate; inițial este posibil un control metabolic satisfăcător prin dietă și antidiabetice orale; insulinonecesitatea se instalează peste aproximativ 1–3 ani de la debut; sunt prezenți markerii imunologici specifici diabetului de tip 1 (nivel redus al C-peptidei, autoanticorpi la antigenii celulelor  $\beta$  – la ICA și/sau la GAD) [13].

Scopul studiului a fost de a evidenția corelațiile dintre anticorpii antiinsulari citoplasmatici (ICA), anticorpii împotriva glutamatdecarboxilazei (GAD) și

valorile IMC, C-peptidei și nivelului HbA1c și indicilor glicemici, precum și studierea impactului diverselor titre ale autoanticorpilor asupra fenotipului formei LADA de diabet.

**Material și metode.** Pentru atingerea obiectivelor propuse a fost investigat un lot din 89 de pacienți cu diabet zaharat primar depistat. Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican (USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Endocrinologie, Clinica de Endocrinologie). Pentru identificarea formei LADA au fost examinați pacienții cu diagnosticul inițial de diabet zaharat tip 2, cu scopul de a depista prezența autoanticorpilor ICA și GAD. Dintre 89 de persoane inițial diagnosticate cu diabet zaharat de tip 2, au fost identificați 17 persoane la care au fost apreciate titre pozitive ale ICA și GAD, ceea ce a servit ca motiv pentru stabilirea diagnosticului de forma LADA. Grupul de studiu a fost alcătuit din pacienți cu vârsta medie de  $41,88 \pm 1,15$  ani. IMC a demonstrat o medie de  $24,82 \pm 0,97$  Kg/m<sup>2</sup>; tensiunea arterială sistolică –  $125,9 \pm 3,1$  mmHg, cea diastolică –  $80,6 \pm 1,8$  mmHg. Investigațiile paraclinice au evidențiat nivel scăzut al C-peptidei la 3 dintre pacienți (17,7%); la 5 (29,4%) nivelul C-peptidei a fost crescut (valori mai mari de 3 ng/ml), fapt care denotă prezența hiperinsulinemiei. În 52,9% cazuri (9 pacienți) valorile plasmatiche ale C-peptidei erau în limitele normei fiziologice. Valoarea medie a C-peptidei la bolnavii acestui subgrup a constituit  $1,86 \pm 0,3$  ng/ml. Dintre pacienții acestui grup, 9 (52,9%) au fost cu ICA pozitiv, 7 (41,1%) cu GAD pozitiv și un singur pacient (5,9%) cu rezultate pozitive atât pentru ICA, cât și pentru GAD. Valorile pozitive ale ICA erau cuprinse între 4,7 și 112,8 Un/ml. Nivelul GAD la acești pacienți varia în limitele 1,07-1,82 Un/ml, valori considerate „pozitive”, cele mai mici de 1,05 Un/ml se evaluează ca fiind „negative”. Media indicelui glucozei a jeun a fost de  $10,02 \pm 0,86$  mmol/l, iar cea a HbA1c –  $7,97 \pm 0,57\%$ . Studiul statistic a fost efectuat prin intermediul programului „Statistica 7”, valorile  $p < 0,05$  au fost considerate statistic veridice.

**Rezultate.** Pacienții cu LADA au fost divizați în 2 subgrupuri în funcție de prezența ICA sau GAD (tabelul 1). După investigațiile menționate, s-a efectuat analiza comparativă a tuturor indicilor studiați în aceste 2 subgrupuri. Ca rezultat, s-a constatat că valorile IMC, nivelul C-peptidei, indicii glicemiei, HbA1c și dereglările spectrului lipidic nu manifestau diferențe statistic semnificative ( $P > 0,05$ ). Analizând datele expuse în tabelul 1, se poate de conchis că pre-

Tabelul 1

**Diferențele statistice ale parametrilor studiați la pacienții cu diabet de tip 2, în funcție de prezența diferiților anticorpi**

<i>Parametri studiați</i>	<i>LADA ICA +</i>	<i>LADA GAD +</i>	<i>P</i>
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	23,67 ± 1,22	26,86 ± 1,51	P>0,05
<b>C-peptida</b> (ng/ml)	1,6 ± 0,41	2,39 ± 0,48	P>0,05
<b>ICA</b> (Un/ml)	51,16 ± 12,38	1,3 ± 0,39	P<0,001
<b>GAD</b> (Un/ml)	0,42 ± 0,06	1,38 ± 0,10	P<0,001
<b>Glucoza</b> (mmol/l)	10,28 ± 1,06	9,14 ± 1,57	P>0,05
<b>HbA1c</b> (%)	7,86 ± 0,65	7,71 ± 1,1	P>0,05
<b>Colesterol total</b> (mmol/l)	4,86 ± 0,33	5,3 ± 0,45	P>0,05
<b>Trigliceride</b> (mmol/l)	1,39 ± 0,33	1,7 ± 0,36	P>0,05
<b>HDL-colesterol</b> (mmol/l)	1,12 ± 0,08	1,21 ± 0,08	P>0,05
<b>LDL-colesterol</b> (mmol/l)	3,08 ± 0,38	3,3 ± 0,36	P>0,05

zența ICA sau GAD nu este un indice care ar permite diferențierea perturbărilor metabolismului lipidic și glucidic la pacienții cu LADA „ICA-pozitivi” sau „GAD-pozitivi”.

Unii autori [2, 4] estimează diabetul autoimun la maturi în funcție de titrul anticorpilor la celulele β-pancreatice. Titrele anticorpilor mai joase de 20U sunt considerate titre mici, ele fiind caracteristice pentru forma LADA tip 2, iar titrele înalte ale ICA sau GAD, ori asocierea acestora, vor indica prezența formei LADA.

Același principiu de divizare a fost aplicat și în studiul prezent, rezultatele fiind prezentate în tabelul 2. Astfel, ținând cont de criteriul menționat, la 41,9% din pacienții din grupul cu LADA s-au depistat titre înalte ale ICA ( 65,27 ± 11,11 Un/ml) și asocierea ICA cu GAD, iar la 59,1% au fost prezente titre mici ale ICA (4,54 ± 2,29 Un/ml) sau GAD (1,12 ± 0,15 Un/ml). Pentru continuitatea studiului s-a recurs la compararea tuturor indicilor studiați.

Datele din tabelul 2 demonstrează că pacienții cu titre înalte ale ICA, GAD sau asocierea acestora (LADA-tip 1) au avut IMC mai mic (P<0,01), cifre mai joase ale TAS (P<0,01) și TAD (P<0,05), funcția

de secreție a insulinei mai alterată (proces exprimat prin nivelul redus de peptidă – C, P<0,05) și, în consecință, dereglarea mai pronunțată a metabolismului glucidic (glicemia P<0,001 și HbA1c, P<0,01), comparativ cu suferinzii de LADA tip 2.

La pacienții cu LADA au fost constatate corelări indirecte cu semnificație statistică ale ICA cu IMC (rxy = - 0,64; P<0,01) și nivelul de C-peptidă (rxy = - 0,53; P<0,05) și corelări directe, dar neesențiale, fără diferențe veridice statistic cu nivelul glicemiei (rxy = 0,36; P>0,05) și al HbA1c (rxy = 0,25; P>0,05). Titrele GAD la bolnavii acestui grup au corelat pozitiv, dar nesemnificativ în aspect statistic, cu IMC (rxy = 0,44; P>0,05) și nivelul plasmatic al C-peptidei (rxy = 0,43; P>0,05), iar indirect – cu glicemia (rxy = - 0,14; P>0,05) și HbA1c (rxy = - 0,10; P>0,05).

Pentru a respecta consecvența cercetării, s-a recurs la studierea corelațiilor dintre parametrii paraclinici la subgrupurile „ICA-pozitivi” și „GAD-pozitivi”. Ca rezultat, s-a constatat o corelare indirectă evidentă (rxy = - 0,77) între prezența ICA și IMC la pacienții cu LADA (P<0,05), fenomen care demonstrează că în cazul valorilor reduse ale IMC sunt mai posibile titre crescute ale ICA, criteriu, care poate servi drept reper

Tabelul 2

**Parametrii studiați la pacienții cu LADA tip 1 și LADA tip 2**

<i>Parametri studiați</i>	<i>LADA-tip 1</i>	<i>LADA-tip 2</i>	<i>P</i>
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	21,57 ± 0,61	27,1 ± 1,15	P<0,01
<b>TAS</b>	115,7 ± 2,02	133,0 ± 3,7	P<0,01
<b>TAD</b>	75,71 ± 2,02	84 ± 2,2	P<0,05
<b>C-peptida</b> (ng/ml)	1,01 ± 0,31	2,46 ± 0,38	P<0,05
<b>ICA</b> (Un/ml)	65,27 ± 11,11	4,54 ± 2,29	P<0,001
<b>GAD</b> (Un/ml)	0,47 ± 0,12	1,12 ± 0,15	P<0,01
<b>Glucoza</b> (mmol/l)	11,73 ± 1,1	8,82 ± 1,16	P<0,001
<b>HbA1c</b> (%)	8,97 ± 0,6	6,97 ± 0,91	P<0,01
<b>Colesterol total</b> (mmol/l)	4,86 ± 0,42	5,05 ± 0,03	P>0,05
<b>Trigliceride</b> (mmol/l)	1,51 ± 0,42	1,44 ± 0,28	P>0,05
<b>HDL-colesterol</b> (mmol/l)	1,13 ± 0,11	1,19 ± 0,05	P>0,05
<b>LDL-colesterol</b> (mmol/l)	2,84 ± 0,53	3,18 ± 0,22	P>0,05

clinic pentru diagnosticarea diabetului LADA. Datele relatate nu pot fi absolutizate, deoarece și corelările inverse nu exclud acest diagnostic.

Nivelul trigliceridelor plasmatică la pacienții cu LADA a corelat direct ( $r_{xy} = 0,69$ ) cu titrele înalte ale ICA, diferențele fiind veridice statistic ( $P < 0,05$ ). La persoanele cu LADA, prezența ICA a corelat negativ cu nivelul plasmatic de C-peptidă ( $r_{xy} = -0,61$ ) și nivelul HDL-colesterolului ( $r_{xy} = -0,36$ ). Corelații directe medii au fost stabilite între prezența ICA și creșterea glicemiei ( $r_{xy} = 0,51$ ) și HbA1c ( $r_{xy} = 0,50$ ). Ținând cont de aceste corelări, medicul-practician endocrinolog, depistând un caz de diabet de tip 2 cu IMC mic, nivel redus de C-peptidă și HDL-colesterol, la care sunt prezente cifre importante ale glicemiei și HbA1c este obligat să excludă diabetul LADA prin confirmarea/excluderea prezenței ICA.

**Discuții.** Analiza statistică a rezultatelor investigațiilor proprii argumentează că titrele mici ale anticorpilor sunt un indice al activității minime a procesului autoimun cu menținerea mai îndelungată a funcției secretorii, fenomen descris și în alte studii de specialitate [1, 9]. Titrele mari ale ICA au corelat negativ cu nivelul plasmatic al peptidei-C, ceea ce semnaleză despre alterarea considerabilă a funcției secretorii a celulelor  $\beta$  pancreatice. Rezultatele studiului efectuat de Torn C. și coautorii (2001), au determinat că pacienții pozitivi cu ICA au avut un nivel al peptidei C mai înalt, comparativ cu bolnavii GAD-pozitivi, cu titre majorate. Același autor în a. 2003 a menționat că în special titrele majorate ale GAD au importanță pentru un pronostic nefavorabil în sensul reducerii mai rapide a funcției secretorii a celulelor- $\beta$ , comparativ cu pacienții ICA-pozitivi [8, 9].

Lohmann T. și colaboratorii (2001) au determinat că pacienții diabetici cu prezența concomitentă a mai multor autoanticorpi sau cu titre majorate ale GAD au un deficit de masă corporală mai mare și o frecvență mai redusă a hipertensiunii arteriale, comparativ cu persoanele cu diabet de tip 2 [5]. În unele studii este menționată corelarea indirectă dintre nivelul plasmatic al peptidei-C și titrele GAD [3, 9]. Rezultatele studiului prezent evidențiază titre mici ale GAD și absența corelărilor statistice semnificative ale acestora cu nivelul peptidei-C. Concomitent s-a constatat că subiecții GAD-pozitivi aveau IMC și valori ale C-peptidului mai majorate, comparativ cu persoanele ICA-pozitive.

La pacienții cu anticorpi pozitivi din studiul prezent au fost determinate titre diverse ale anticorpilor, în special, toți cei GAD-pozitivi au avut titre reduse ale anticorpilor, iar cei ICA pozitivi au fost în 33,3% cazuri cu titre joase și la 66,7% dintre ei s-au determinat titre înalte ale ICA. Pacienții cu titre înalte ale

anticorpilor au avut similitudine clinico-paraclinică cu diabetul de tip 1, iar cei cu titre joase – cu tipul 2 de diabet. Diversele valori ale titrelor de anticorpi au permis mai multor savanți să divizeze această formă de diabet în 2 subtipuri: LADA tip 1, caracterizată prin prezența titrelor înalte ale GAD și ICA, sau asocierea acestor anticorpi, și LADA tip 2, în care este prezent numai un singur anticorp, titrele cărui sunt reduse [4, 5].

Cercetările din cadrul studiului DISS au determinat că titrele mici de anticorpi (ICA și/sau GAD) se asociază cu un proces autoimun de destrucție celulară mai slab, comparativ cu persoanele la care se determină valori majorate ale ICA și GAD [6].

Pentru bolnavii cu LADA sunt caracteristice diferențe clinice și paraclinice, în funcție de valoarea titrelor ICA și GAD. Pacienții cu titre majorate sau asocierea acestora manifestă similitudine clinică și paraclinică cu diabetul de tip 1, din care cauză se încadrează în criteriile pentru LADA tip 1. Titrele scăzute ale ICA și GAD au fost prezente la pacienții supraponderali, cu nivel normal/majorat de C-peptidă, cu valori relativ crescute ale TAS și TAD, coresponzând criteriilor pentru LADA tip 2.

**Concluzii.** În funcție de valoarea titrelor ICA și GAD, pacienții cu LADA pot fi divizați în 2 subtipuri: LADA tip 1, care se va manifesta cu semne clinico-paraclinice similare diabetului de tip 1, și LADA tip 2, asemănător cu diabetul de tip 2. Titrele majorate ale ICA corelează negativ cu valorile IMC și cu nivelul plasmatic al peptidei C, ceea ce ne vorbește despre deteriorarea semnificativă a funcției secretorii a celulelor- $\beta$ , adică despre o destrucție autoimună evidentă a pancreasului endocrin. Investigarea titrelor ICA și GAD la persoanele cu diabet de tip 2 poate servi drept criteriu de diagnostic diferențial al formei LADA cu diabetul de tip 2.

#### Bibliografie selectivă

1. Borg H., Gottsäter A., Landin-Olsson M. et al. *High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age.* In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, vol. 86 (7), p. 3032-3038.
2. Buzzetti R., Di Petro S., Giaccari A. et al. *High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes.* In: Diab. Care, April 2007, vol. 30, № 4, p. 932-938.
3. Desailly R., Fajardy I., et al. *Autoimmune markers in slow type 1 diabetes: confrontation to type 1 diabetes.* In: Diab. Met., 2000, vol. 26, p. 353-360.
4. Li X., Yang L., Zhou Z., Huang G., Yan X. *Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtype of latent autoimmune diabetes in adults.* In: Chin. Med. J., 2003, vol. 116 (11), p. 1728-1732.



5. Lohman T., Kellner K., et al. *Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of LADA*. In: *Diabetologia*, 2001, vol. 44, p. 1005-1010.

6. Schölin A., Björklund L., et al. *Islet antibodies and remaining  $\beta$ -cell function eight years after diagnosis of LADA: a prospective follow-up of the nation-wide*. In: *J. Intern. Med.*, 2004, vol. 255, p. 384-391.

7. Stenstrom G., Gottsater A. et al. *LADA Definition, prevalence, beta cell function and treatment*. In: *Diabetes*, 2005, vol. 54, suppl. 2, p. s68-s72.

8. Torn C., Landin-Olsson M., Lernmark A. et al. *Combinations of beta cell specific autoantibodies at diagnosis of diabetes in young adults reflects different courses of beta cell damage*. In: *Autoimmunity*, 2001, vol. 33(2), p. 115-120.

9. Torn C., Landin-Olsson M., Ostman J. et al. *Glutamic acid decarboxylase antibodies is the most important factors for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as type 1 diabetes on clinical grounds*. In: *Diabetes Met. Res. Rev.*, 2000, vol. 16 (6), p. 442-447.

10. Tuomi T., Carlsson A., Li H., et al. *Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies*. In: *Diabetes*, 1999, vol. 48, p. 150-157.

11. Tuomi T., Groop L., Zimmet P., Rowely et al. *Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease*. In: *Diabetes*, 1993, vol. 42, p. 359-362.

12. Turner R., Stratton I., et al. *UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes*. In *Lancet*, 1997, vol. 350, p. 1288-1293.

13. Zimmet P., Turner R., Mccarty D. et al. *Crucial points at diagnosis: type 2 diabetes or slow type 1 diabetes*. In: *Diabetes Care*, 1999, vol. 22, p. 59-64.

### Rezumat

Diabetul latent autoimun la maturi, cel mai frecvent fenotipic, nu se deosebește de diabetul zaharat de tip 2. Pentru bolnavii cu LADA sunt caracteristice diferențe clinice și paraclinice, în funcție de valoarea titrelor ICA și GAD. Pacienții cu titre majorate sau asocierea acestora manifestă similitudine clinică și paraclinică cu diabetul de tip 1, din care cauză se încadrează în criteriile pentru LADA tip 1. Titrele scăzute ale ICA și GAD au fost prezente la pacienții care corespund criteriilor pentru LADA tip 2, fiind similare cu cele ale bolnavilor cu diabet tip 2.

### Summary

Slowly progressive autoimmune diabetes in adults often presents with a clinical phenotype indistinguishable from that of classic type 2 diabetes. The combination of ICA and GAD antibodies and high titre of GAD antibodies are characteristic of patients with insulin deficiency with the clinical features of type 1 diabetes mellitus (LADA type 1). Single antibody positivity and low titre antibodies are markers for LADA type 2 associated with the clinical and metabolic phenotype of type 2 diabetes patients.

### Резюме

Аутоиммунный диабет, развивающийся у взрослых, может клинически не отличаться от сахарного диабета 2-го типа. В этих случаях при наличии аутоантител к антигенам бета-клеток предполагается медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (LADA). Мы определили 2 подтипа формы LADA, а именно LADA тип 1, при котором определяются высокие уровни антител и схожие клинические симптомы с первым типом диабета, и LADA тип 2 у пациентов с низким уровнем антител и клиническими данными сахарного диабета 2 типа.

## PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI PARACLINICE ALE DIABETULUI ZAHARAT AUTOIMUN LA MATURI

*Zinaida Anestiadi*<sup>1</sup>, dr. hab. med. prof. univ.,  
*Zinaida Alexa*<sup>1</sup>, dr. în med. medic-endocrinolog,  
*Dumitru Harea*<sup>1</sup>, dr. în med. medic-endocrinolog,  
*Natalia Gaibu*<sup>2</sup>, șef secție,  
*Ana Vârtosu*<sup>1</sup>, medic-endocrinolog,  
*Veronica Gonța*<sup>1</sup>, secundar clinic  
USMF „Nicolae Testemițanu”;  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Diabetul zaharat la maturi este reprezentat de o grupă heterogenă de dereglări ale metabolismului glucidic [Zimmet P., 1996; Смирнова О., 2003; Кононенко И., 2005]. În 80% cazuri, la persoanele mature se dezvoltă diabetul de tip 2, iar în restul 20% – diabetul zaharat de tip 1. Diabetul zaharat de tip 1 este considerat, în majoritatea cazurilor, patologie autoimună în care deficitul de insulină este determinat de distrucția autoimună a celulelor  $\beta$ -pancreatice. În afară de debutul „clasic” al diabetului de tip 1 (debut acut), caracteristic pentru copii și adolescenți, la maturi este posibilă instaurarea lentă a insuficienței insulinice absolute, secreția reziduală a insulinei fiind păstrată timp îndelungat. În asemenea cazuri, constatăm un debut clinic similar cu cel al diabetului de tip 2, adică evoluție lentă, treptată, insidioasă.

Pentru diabetul autoimun cu evoluție lentă la maturi (Latent Autoimmune Diabetes in Adults – LADA) sunt caracteristice următoarele semne clinice: debutul maladiei se manifestă, de obicei, după vârsta de 35 de ani; simptomele clinice sunt similare diabetului de tip 2 fără obezitate; inițial este posibil un control metabolic satisfăcător cu dietă și antidiabetice orale; instalarea insulinnecesiității peste cca.

1–3 ani de la debut; prezența markerilor imunologici ai diabetului de tip 1 (nivel redus al C-peptidei, autoanticorpi la antigenii celulelor beta – la ICA și/ sau la GAD) [16]. Secreția suficientă de insulină și lipsa în debut a cetoacidozei sunt cauzele cele mai frecvente de diagnosticare eronată a diabetului de tip 2. Scopul studiului este evidențierea particularităților clinice și paraclinice de debut ale diabetului autoimun la maturi.

**Material și metode.** Au fost examinați 89 de pacienți cu diabet zaharat primar depistat, cu vârsta cuprinsă între 30 și 45 de ani. La toți pacienții s-au determinat anticorpii antiinsulari citoplasmatici (ICA) și anticorpii împotriva glutamatdecarboxilazei (GAD), prezența cărora a fost considerată criteriu de diagnostic al diabetului autoimun. Anticorpii ICA și GAD au fost depistați la 39 de pacienți, ceea ce a permis stabilirea diagnosticului de diabet autoimun. În funcție de manifestările clinice de debut, pacienții studiați au fost repartizați în 2 subgrupuri: grupul I, – la care diabetul a debutat acut, cu semne clinice manifeste și cetoacidoză, care a fost considerat diabet de tip 1 clasic, și grupul II, alcătuit din 17 pacienți la care diabetul a debutat lent, cu simptomatice mai puțin exprimate, ceea ce a permis inițial de a stabili diagnosticul ”greșit” de diabet zaharat tip 2.

**Rezultate și discuții.** Grupul I de pacienți cu diabet de tip 1 clasic a fost alcătuit din 22 de persoane (56,4%), dintre care 59,09% (13) bărbați și 40,91% (9) femei. Vârsta medie a constituit  $39,82 \pm 1,15$  ani. Tabloul clinic a fost dominat de simptomele majore ale diabetului, prezente la 100%, și paraclinic s-a determinat prezența cetonuriei la 90% din bolnavi. Pierderea ponderală în acest grup s-a determinat în 81,8% cazuri. La 8 (36,4%) pacienți s-a atestat o pierdere ponderală moderată cu 5-10 kg în ultimele 3 luni, și în 45,4% (10) cazuri a fost remarcată o pierdere în greutate de peste 10 kg. La momentul adresării primare la medic, un singur pacient (4,5%) a prezentat acuze de dureri în membrele inferioare, asociate cu parestezii. Tensiunea arterială sistolică era în limitele normei ( $119 \pm 2,91$  mm Hg), iar cea diastolică – de  $78 \pm 2,21$  mm Hg. Pacienții cu diabet de tip 1 au fost în 100% cazuri normoponderali și au avut valori medii ale IMC de  $22,95 \pm 0,33$  kg/m<sup>2</sup>.

Pacienții din subgrupul II cu anticorpii pozitivi, la care inițial a fost stabilit diagnosticul de diabet tip 2, reprezentau 43,6 % (17), bărbații alcătuiau 47,06% (8) și femeile 52,94% (9), cu vârsta medie de  $41,88 \pm 1,15$  ani. În acest grup s-au determinat simptome majore ale diabetului moderat, exprimate în 47,1% (8) și semne minore în 35,3% (6) cazuri. Acest tip de diabet a fost diagnosticat ocazional în 17,6% (3) cazuri. Semnele majore ale diabetului au avut următoarea

repartiție: la 41,2% (7) din pacienți s-a determinat pierdere ponderală: 6 (35,3%) au pierdut în greutate de la 5 până la 10 kg, iar la 1 pacient (5,9%) s-a determinat o pierdere ponderală marcată peste 10 kg. Poliuria și polidipsia în acest subgrup a fost prezentă la 7 pacienți (41,2%). Dintre semnele minore, mai frecvent era prezentă xerostomia – în 52,9 % (9) cazuri. Pruritul cutanat a fost determinat doar la 3 pacienți (17,6%). Tensiunea arterială sistolică a fost de  $125,9 \pm 3,1$  mm Hg, cea diastolică –  $80,6 \pm 1,8$  mm Hg. Valorile IMC la bolnavii cu diabet de tip 2 cu prezența anticorpilor (ICA și GAD) a variat de la 19 până la 30 kg/m<sup>2</sup>, media fiind de  $24,82 \pm 0,97$  kg/m<sup>2</sup>. Acest subgrup a fost divizat, după valorile IMC, în două subgrupuri: a) persoane normoponderale cu valori medii ale IMC  $21,56 \pm 0,63$  kg/m<sup>2</sup>, care au alcătuit 52,9%, și b) 47,1% de pacienți supraponderali, cu IMC  $28,5 \pm 0,07$  kg/m<sup>2</sup>.

Grupurile studiate au fost comparate între ele, pentru a evalua particularitățile manifestărilor clinice în debutul diferitelor forme de diabet. În cazul analizei comparative a grupului de pacienți cu diabet de tip 1 și a persoanelor cu LADA, s-au determinat mai frecvent semnele clinice majore ale diabetului la pacienții din grupul I (100%), versus grupul II (47,1%) ( $P < 0,001$ ). Semnele de ordin general, așa ca slăbiciunile generale, de asemenea, s-au întâlnit mai frecvent în diabetul de tip 1 (100%) versus 64,7 % la pacienții cu LADA ( $P < 0,01$ ). Semnele minore ale diabetului au fost prezente numai în diabetul LADA în 35,3% cazuri, și nu au fost semnalate în diabetul de tip 1 ( $P < 0,01$ ). Prezența cetoacidozei de 90% cazuri este specifică doar tipului 1 de diabet ( $P < 0,001$ ). La persoanele cu diabet de tip 1 valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice erau mai joase, în comparație cu pacienții cu LADA (respectiv  $P < 0,01$  și  $P < 0,001$ ).

Cel mai redus nivel al C-peptidei s-a determinat la pacienții cu diabet de tip 1. Valorile peptidei C în acest grup au fost cuprinse între 0,01 și 0,54 ng/ml, media constituind  $0,24 \pm 0,03$  ng/ml, cifre care confirmă secreția inadecvată de insulină. În subgrupul pacienților cu LADA, nivelul plasmatic al C-peptidei a fost de  $1,86 \pm 0,3$  ng/ml, variind în limitele 0,26 – 3,76 ng/ml. La 9 (52,9%) bolnavi nivelul de C-peptidă nu a manifestat diferențe de norma fiziologică, la 3 (17,7%) au fost depistate valori reduse ( $0,31 \pm 0,06$  ng/ml) și la 5 (29,4%) – valori crescute ( $3,49 \pm 0,09$  ng/ml). Valoarea medie a nivelului plasmatic al peptidei C la persoanele normoponderale 9 (52,9%) din acest subgrup a fost de  $0,94 \pm 0,25$  ng/ml, iar la 8 persoane supraponderale (47,1%) –  $2,94 \pm 0,3$  ng/ml. La 5 bolnavi (29,4%) supraponderali au fost constatate valori crescute ale C-peptidei, variind în limitele 3,3 și 3,76 ng/ml (media la aceste persoane fiind de  $3,49 \pm 0,09$  ng/ml).

La pacienții cu diabet de tip 1 a fost determinat cel mai redus nivel al C-peptidei, în comparație cu toate grupurile LADA studiate, respectiv fiind de  $0,24 \pm 0,03$  ng/ml versus  $1,86 \pm 0,3$  ng/ml ( $P < 0,001$ ). Valorile C-peptidei pacienților din grupul I au fost comparate separat cu cele ale persoanelor normoponderale cu LADA –  $0,24 \pm 0,03$  ng/ml versus  $0,94 \pm 0,25$  ng/ml ( $P < 0,001$ ), și cele supraponderale cu LADA –  $0,24 \pm 0,03$  ng/ml versus  $2,94 \pm 0,3$  ng/ml ( $P < 0,001$ ). Grupul I de studiu, pacienți cu diabet de tip 1, în momentul monitorizării au avut următoarele valori: glicemia bazală –  $15,6 \pm 0,62$  mmol/l și HbA1c –  $9,12 \pm 0,28\%$ . În grupul pacienților cu diabet LADA, valorile medii ale glicemiei au fost –  $10,02 \pm 0,86$  mmol/l și cele ale HbA1c –  $7,97 \pm 0,57\%$ . Glicemia bazală în debutul maladiei, la pacienții cu diabet de tip 1, a avut cele mai mari valori ( $15,6 \pm 0,62$  mmol/l) versus diabetul LADA ( $10,02 \pm 0,86$  mmol/l),  $P < 0,001$ . Nivelul HbA1c la pacienții cu diabet de tip 1 ( $9,12 \pm 0,28\%$ ) nu manifesta diferențe esențiale de cel al bolnavilor cu LADA –  $7,97 \pm 0,57\%$ .

**Discuții.** Diabetul autoimun, de obicei, se dezvoltă în copilărie sau adolescență, dar poate să debuteze chiar și în decada a 9-a a vieții [4, 10]. Astfel, la maturi diabetul autoimun poate avea atât un debut acut clasic pentru diabetul de tip 1, cât și un debut lent, insidios, mai puțin simptomatic, similar diabetului de tip 2, caracteristic pentru LADA. În studiul efectuat aceste două forme de evoluție a diabetului zaharat au fost evidențiate prin aspecte clinice și paraclinice.

Evidențierea particularităților de manifestare clinică a diabetului zaharat a fost unul dintre obiectivele evaluărilor realizate în cadrul studiului actual. Diabetul de tip 1 "clasic" a fost reprezentat în totalitate de semnele majore ale diabetului și la majoritatea pacienților debutul a fost asociat cu cetoacidoză sau precomă cetoacidozică. Manifestările clinice au fost dominate de simptomele majore ale diabetului, prezente la 100%, iar paraclinic s-a determinat prezența acetonuriei în 90% cazuri. Rezultatele obținute sunt similare cu datele de literatură. Astfel, C. Ionesu-Târgoviște [7], în studiile sale, a depistat că 72% din diabeticii de tip 1 sunt diagnosticați în cetoză. Cercetările proprii au evidențiat prezența pierderii ponderale la bolnavii cu diabet de tip 1 în 81,8% cazuri, fapt confirmat și în literatura de specialitate de cercetările savantului rus Дедов И.И. (2003), care comunică despre o frecvență de 80% a scăderii masei corporale la această categorie de pacienți. În grupul pacienților cu diabet zaharat de tip 1 autoanticorpii au fost detectați la 80% din pacienți, ceea ce confirmă cauza autoimună a maladiei la majoritatea pacienților. Datorită destrucției autoimune a celulelor  $\beta$  pancreatice,

în acest grup s-au înregistrat și cele mai reduse valori ale C-peptidei, care lămuresc insuficiența insulinică absolută și gradul majorat al decompensării indicilor metabolismului glucidic. Diminuarea nivelului plasmatic al peptidei-C, uneori chiar imposibilitatea de apreciere a acesteia, semnaleză despre secreția scăzută a insulinei de către celulele- $\beta$  pancreatice și confirmă deficitul absolut de insulină. Acest model de secreție este caracteristic tipului 1 "clasic" de diabet zaharat. În studiul prezent, la pacienții cu diabet de tip 1 s-a determinat cel mai redus nivel plasmatic al C-peptidei, fapt confirmat și în literatura contemporană [7].

Forma LADA poate debuta cu semne caracteristice atât pentru diabetul de tip 1, cât și pentru cel de tip 2. La pacienții cu forma LADA, în tabloul clinic au fost prezente atât semne majore, cât și semne minore ale diabetului, însă nu era caracteristică prezența corpurilor cetonică. Zimmet P. (1999) considera că LADA, de regulă, debutează după vârsta de 35 de ani cu simptome clinice similare diabetului de tip 2 fără obezitate [14]. Conform opiniei mai multor savanți, pacienții cu LADA către momentul stabilirii diagnosticului au masa corporală scăzută, similar pacienților cu diabet de tip 1 [9, 11]. Rezultatele mai multor studii recente consacrate LADA [1, 3, 8] au menționat că valorile medii ale IMC ocupă o poziție intermediară. În acord cu alte studii, noi am observat că prezența supraponderii la pacienții cu diabet nu exclude diagnosticul formei LADA [5,12].

Pacienții cu diabet de tip 1 și cu forma LADA au avut valori tensionale similare. Secreția  $\beta$ -celulară integrată este cel mai bine exprimată de nivelul plasmatic al peptidei-C [7]. Evaluarea nivelului plasmatic al C-peptidei reprezintă un criteriu important pentru diagnosticul diferențial al diferitor forme de diabet. Mecanismul etiopatogenic de bază pentru dezvoltarea diabetului zaharat constă în defectul de secreție al insulinei. Caracterul dereglărilor de secreție, precum și termenele de dezvoltare a acestora diferă semnificativ, în funcție de tipul diabetului (diabet de tip 1 și forma LADA). La persoanele cu forma LADA nivelul bazal al peptidei-C a fost mai majorat, comparativ cu pacienții cu diabet de tip 1, rezultate similare au fost obținute și în alte studii de specialitate [2, 13]. Persoanele normoponderale din acest grup au avut nivel plasmatic redus al peptidei C.

Dereglările metabolice în diabet sunt în strânsă legătură cu gradul de afectare a funcției secretorii a celulelor- $\beta$  pancreatice. În studiul prezent, pacienții cu diabet de tip 1 au prezentat cel mai avansat grad de dereglare a metabolismului glucidic, fapt determinat de nivelul plasmatic redus de C-peptid. La diabeticii de tip 1 s-au determinat cele mai mari valori ale gli-



cemiei bazale și ale HbA1c, comparativ cu LADA 2. Rezultate similare au fost descrise și în studiul Ungar condus de Hosszufalusi N. (2003) [6].

**Concluzii.** În baza celor expuse anterior, se poate concluziona că diabetul autoimun la maturi se poate manifesta ca diabet de tip I, cu o evoluție clasică, și prin forma LADA, care are un debut mai lent. Diagnosticul de diabet autoimun este necesar de stabilit nu doar numai prin prezența semnelor clinice și paraclinice specifice diabetului de tip I, dar și prin confirmări imunologice de apreciere a autoanticorpilor printre pacienții cu diabet zaharat de tip II aparent cu debut la maturi tineri.

#### Bibliografie selectivă

1. Carlsson A. et al. *Insulin and glucagon secretion in patients with LADA diabetes*. In: J. Clin. Endocrinol. Metabol., 2000, vol 85, p. 76 -80.
2. David R. et al. *Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults one end of the rainbow*. In: J. Clin. End. Met. 2005, vol. 91, no. 5, p. 1654-1659.
3. Davis T., Zimmet P., Davis W., Bruce D. et al. *Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multi-ethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study*. In: Diabetes Med., 2000, vol. 17, p. 667-674.
4. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Report of a WHO Consultation, 1999.
5. Gottsater A. et al. *Islet cell antibodies are associated with  $\beta$ -cell failure also in obese adult onset diabetic patients*. In: Acta Diabetologica, 1994, 31, p. 226 - 231.
6. Hosszufalusi N., Vatay A., et al. *Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of LADA compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression*. In: Diabetes Care, 2003, vol. 26, N 2, p. 452- 457.
7. Ionescu-Tîrgoviște C. *Diabetologie Modernă*. Editura Tehnică, București, 2010.
8. Lohmann T., Nietzschmann U., Kiess W. et al. *„Lady-like” is there a latent autoimmune diabetes in the young?* In: Diab. Care, 1999, vol. 23, p. 1707-1708.
9. Leslie R., Pozzilli P., *Type 1 diabetes masquerading as type 2 diabetes*. Diab. Care, 1994, vol. 17, p.1214-1219.
10. Molbak A.G., Christau B. et al. *Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark*. Diab. Med. 1994, vol. 11, p 650-655.
11. Pozzilli P., Di Mario U., *Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention*. Diabetes Care, 2001, vol. 24, p. 1460-1467.
12. Turner R., Stratton I. et al. *UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes*. Lancet, 350, 1288-1293, 1997.
13. Wesley P., Souza R., et al., *Comparison of clinical and laboratory characteristics between adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults*. Diabetes Care vol. 28, p. 1803-1804, 2005.

14. Zimmet P., Turner R., McCarty D. et al., *Crucial points at diagnosis: type 2 diabetes or slow type 1 diabetes*. Diabetes Care, 1999, vol. 22, p. 59-64.

#### Rezumat

Diabetul zaharat de tip 1 este o patologie autoimună, care determină distrucția celulelor  $\beta$ -pancreatice. O parte din persoanele adulte care au modificări imunologice specifice diabetului autoimun nu necesită administrarea insulinei. Debutul la un astfel de tip de diabet este la o vârstă adultă, și deoarece inițial nu necesită insulinoterapie, acesta este specificat ca un diabet de tip 2. În acest caz se stabilește diagnosticul de LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). O atenție deosebită se cere acordată acestei forme de diabet, deoarece tratamentul adecvat al acesteia ar putea influența viteza progresării insulinodependenței și ar proteja secreția de C-peptid.

#### Summary

Type 1 diabetes is caused by the immune-mediated destruction of pancreatic  $\beta$ -cells. A fraction of individuals with humoral immunological changes have clinical diabetes that initially is not insulin-requiring. The onset of diabetes is usually in adult life, and because their diabetes is at least initially not insulin-requiring, they appear clinically to be affected by type 2. These patients are defined as being affected by an autoimmune type of diabetes not requiring insulin at diagnosis, which is also named latent autoimmune diabetes of the adult. Special attention should be paid to diagnose such patients because therapy may influence the speed of progression toward insulin dependency, and in this respect, efforts should be made to protect C-peptide secretion.

#### Резюме

Сахарный диабет 1-го типа – это заболевание, в основе которого лежит аутоиммунная деструкция  $\beta$ -клеток, приводящая к абсолютному дефициту инсулина. В популяции больных сахарным диабетом существует группа пациентов с генетическими и иммунологическими маркерами, характерными для сахарного диабета 1 типа, которая с точки зрения клинических проявлений часто не нуждается в назначении инсулина при первичном выявлении заболевания. Таких пациентов часто относят к СД 2 типа. Было предложено новое название для этого подтипа СД – *латентный аутоиммунный диабет взрослых*. Принимая во внимание аутоиммунный патогенез LADA, необходимо отметить, что раннее назначение инсулина данной группе пациентов имеет значение не только в нормализации метаболизма жиров и углеводов, но и в реализации защитного эффекта против аутоиммунного поражения  $\beta$  клеток поджелудочной железы.



## INTERRELAȚIILE DINTRE SISTEMUL RENINĂ- ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ȘI FACTORII DE REGLARE A METABOLISMULUI CALCIU-FOSFORIC

*Petru Cepoida*<sup>1</sup>, dr. în med., medic-nefrolog,  
*Zinaida Alexa*<sup>2</sup>, dr. în med., medic-  
endocrinolog, *Svetlana Sidorenco*<sup>2</sup>, studentă  
<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican,  
<sup>2</sup>USMF “Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA) și sistemul de metabolism fosfo-calcic (MFC) sunt sisteme hormonale și paracrine importante, funcția cărora este grav afectată de insuficiența renală. Pe parcursul ultimelor decenii, au apărut studii științifice care au demonstrat prezența interrelațiilor complexe între aceste sisteme. Obiectivul acestei lucrări științifice este determinarea prezenței și caracterului acestor interrelații, cu referință specială la implicarea lor în patogeneza și sanogeneza diferitelor aspecte ale bolii cronice de rinichi.

**Material și metode.** Pentru studiul hormonal au fost selectați 74 de pacienți cu pielonefrită cronică, în vârstă până la 60 de ani: 21 cu pielonefrită cronică a unicolui rinichi și 53 – cu pielonefrită cronică bilaterală. Lotul studiat cuprinde 21 (28,4%) de bărbați și 53 (71,6%) de femei. Toți pacienții au fost spitalizați în secția de nefrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican. În cadrul studiului efectuat au fost testate nivelurile sodiului, potasiului, calciului, fosforului în sânge (unomomentan) și în urină (excreție timp de 24 de ore), a fost determinată activitatea reninei plasmatică și concentrația de angiotensină prin metoda radioimună, iar concentrația parathormonului, calcitoninei și aldosteronului – prin metoda ELISA. Revista literaturii se bazează pe un studiu extensiv al literaturii de specialitate. Baza de date „PubMed” a fost analizată prin intermediul formulei de căutare (“chronic kidney disease” OR “chronic renal failure” OR “chronic kidney failure” OR “chronic renal insufficiency”) and (renin OR angiotensin OR aldosterone) and (PTH OR parathormone OR calcitonin OR “vitamin D”). Restricțiile impuse căutării s-au limitat la „Title/Abstract”. În urma căutării au fost depistate 56 de articole, inclusiv 27 reviste de literatură.

**Rezultate și discuții.** Angiotensina I a fost determinată la 38 de pacienți. Valorile acestui parametru au fost: până la 5 ng/ml – 24 de (63,2%) pacienți, 5-10 ng/ml – la 9 (23,7%) bolnavi, 10-15 ng/ml – la 2 (5,3%) și > 15 ng/ml – la 3 (7,9%) pacienți. Nivelul angiotensinei a corelat direct cu nivelul sodiului plas-

matic și activitatea reninei plasmatică ( $p < 0,0001$ ). Cu nivelul angiotensinei I după incubare a corelat dublul produs calciu-fosforic ( $p < 0,01$ ). Activitatea reninei plasmatică a fost determinată la 38 de pacienți. Valorile acestui parametru au fost normale la 18 (47,4%) bolnavi, mărite – la 12 (31,6%), diminuate – la 8 (21%) pacienți. Există o corelație directă între nivelul sodiului plasmatic ( $p < 0,05$ ). De asemenea, activitatea reninei plasmatică a corelat invers cu eliminarea nictemerală de sodiu ( $p < 0,05$ ). Aldosteronul a fost determinat la 72 de pacienți. Valori normale au fost înregistrate la 14 (19,44%), valori crescute – la 3 (4,17%), nivelul diminuat – la 55 (76,39%) de pacienți. Renina și angiotensina nu au corelat cu concentrația aldosteronului. Concentrația sodiului plasmatic a fost direct dependentă de valorile aldosteronului.

A fost suplimentar evaluată posibilitatea asocierii valorilor crescute ale aldosteronului și CF NYHA ICC:  $\chi^2=5,35$  și  $p=0,07$ . Sodiul în sânge a fost determinat la 74 de pacienți. Valorile normale au fost înregistrate la 66 (89,2%), cele mărite – la 6 (8,1%) pacienți, iar concentrațiile scăzute – la 2 (2,7%) bolnavi. Sodiul în sânge a corelat direct cu IMC sporit ( $p < 0,01$ ), probabil din cauza reținerii lichidului la o parte din pacienți, cu concentrația angiotensinei și cu activitatea reninei plasmatică. Eliminarea nictemerală de sodiu a fost apreciată la 37 de bolnavi. Valorile normale au fost depistate la 4 (10,8%) pacienți, iar eliminarea nictemerală diminuată – la 33 (89,1%) de bolnavi. Potasiul în sânge a fost determinat la 74 de pacienți. Valorile sporite au fost depistate la 9 (12,2%), cele normale – la 64 (86,5%) și hipokaliemia – la 1 (1,3%) pacient. Analiza eliminării nictemerale de potasiu a fost efectuată la 37 de persoane. Valori normale au fost observate la 17 (46%) pacienți, iar valori ce denotă eliminarea diminuată – la 20 (54%) de bolnavi. Eliminarea nictemerală de potasiu a corelat invers cu IMC ( $p < 0,05$ ), cu eliminarea nictemerală de fosfor anorganic, iar direct – cu concentrația calcitoninei și eliminarea nictemerală de sodiu ( $p < 0,05$ ).

Parathormonul (PTH) a fost determinat la 72 de pacienți. Valorile normale au fost depistate la 4 (5,56%), concentrația sporită – la 10 (13,89%) bolnavi, iar nivelul diminuat – la 58 (80,56%). PTH-ul a influențat direct calciul, calciul ionizat și fosfații ( $p < 0,05$ ). Valorile crescute ale PTH-ului au corelat cu valorile diminuate ale calcitoninei ( $\chi^2=5,6$ ;  $p=0,06$ ) și cu valorile sporite ale aldosteronului ( $\chi^2=7,28$ ;  $p=0,026$ ). Calcitonina a fost determinată la 73 de pacienți. Valori normale au fost depistate la 50 (68,5%), cele mărite – la 23 (31,5%) de bolnavi. Calciul în sânge a fost evaluat la 74 de pacienți. Valori normale și diminuate au fost înregistrate la 37 (50%) de pacienți. Calciul a corelat cu nivelul PTH-ului ( $p < 0,0001$ ).

Corelația inversă demonstrează caracterul reactiv al creșterii PTH-ului – cu cât este mai mic nivelul calcemiei, cu atât mai mult crește concentrația PTH-ului. Fosforul anorganic în sânge a avut valori normale la 69 (93,24%) și diminuate – la 5 (6,76%) bolnavi. Au fost depistate corelația inversă cu concentrația calciului în sânge, precum și tendința spre corelație cu PTH ( $p=0,11$ ). Eliminarea nictemerală de calciu a fost evaluată la 37 de pacienți. Valori sporite au fost înregistrate la 1 (2,7%) pacient, valori normale – la 2 (5,4%), valori diminuate – la 34 (91,9%) de bolnavi.

**Corelația dintre parametrii  
sistemului renină-angiotensină-aldosteron și  
metabolismul calciu-fosforic**

Indicele	RAA	MCF
Angiotensină	$p<0,01$	abs
Activitatea reninei plasmatică	$p<0,01$	abs
Aldosteron	$p<0,05$	abs
Parathormon	abs	$p<0,01$
Calcitonină	abs	abs
Natriul în ser	$p<0,05$	abs
Natriul urinar	$p<0,05$	abs
K sang.	abs	abs
K ur.	abs	abs
Calciul în ser	abs	$p<0,01$
Calciul urinar	abs	$p<0,05$
Fosforul în ser	abs	$p<0,05$
Fosforul urinar	abs	$p<0,05$

Notă: abs – absența corelației.

Am determinat corelație inversă cu concentrația PTH ( $p<0,05$ ). Eliminarea nictemerală de fosfor anorganic a fost evaluată la 22 de pacienți, fiind normală în 12 (55,5%) cazuri, diminuată – la 9 (40,9%) pacienți și sporită – la 1 (4,6%) bolnav.

În ultimul timp au apărut date despre existența legăturilor dintre sistemul renină-angiotensină-aldosteron și cel al metabolismului fosfo-calcic. La pacienții cu hiperparatiroidism primar a fost depistată creșterea activității RAA asociată cu HTA, care dispăreau după paratiroidectomie [1]. Nivelul de aldosteron (poziție culcată) la pacienții cu obezitate corelează cu nivelul de calciu ionizat și cel total din plasmă, activitatea reninei (ortostază) corelează cu nivelul de Mg și PTH [2]. Angiotensina II crește reabsorbția  $Ca^{2+}$  și  $Na^+$  la nivelul tubulilor distali și proximali, acționând prin proteinkinaza C [3]. Tilt-testul la pacienții dializați a demonstrat activarea simpaticului și sistemului RAA cu creșterea secundară a PTH și Ca [4].

În experiment, la pacienții sănătoși, cu hiperparatiroidism, cu glomerulonefrită sau ciroză hepatică, creșterea TA provocată de angiotensina II, și nu de noradrenalină, a fost asociată cu sporirea nivelului de

PTH [5]. PTH și nivelul calciului plasmatic stimulează eliberarea reninei [6]. Excreția de calciu corelează direct, iar nivelul lui plasmatic invers cu TA și filtrația glomerulară la persoane sănătoase, cu nefropatia gravidelor și cu HTA esențială; corelații similare au fost depistate pentru sistemul RAA [7] și pot fi corijate prin administrarea vitaminei  $D_3$  [8]. PTH corelează cu toți parametrii capilaroscopici în HTA esențială [9]. Nivelul PTH (după toate ajustările) are o corelație mai semnificativă cu indicele masei ventriculului stâng, în comparație cu sistemul RAA și nivelul TA; în același timp, catecolaminele nu au arătat legături corelative cu acest parametru [10].

Proteina asociată cu genul PTH-ului reprezintă factorul mitogenic pentru celulele renale după IRA [11], iar expresia genului PTH-ului este activizată de IRA, indiferent de cauza primară, și mediată prin activarea sistemului RAA [12]. Această acțiune este realizată prin receptorii citosolici și perinucleari ai angiotensinei II, proteinkinază reglată din exterior cu creșterea sinergică a sintetizării cAMP [12]. Totodată, unele căi de acțiune a PTH-ului și angiotensinei sunt similare: stimularea ERK1/2, activarea PKC/PKA, iar altele sunt opuse: PTH inhibă  $Na^+-K^+$ -ATPază, iar angiotensina II o activează prin receptorii AT1 și o inhibă prin receptorii AT2 [13].

**Concluzii.** Studiul efectuat nu a demonstrat existența corelațiilor directe sau inverse statistic semnificative între parametrii investigați ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron și ai metabolismului fosfo-calcic la pacienții cu pielonefrită cronică, complicată cu insuficiență renală cronică de diferite grade. În același timp, astfel de relații pot fi relativ ușor mascate de intervenția altor factori, inclusiv: de-reglările absorbției și excreției electroliților, prezența intoxicației uremice, modificările echilibrului acido-bazic.

#### Bibliografie selectivă

1. Kovacs L. *Hormonal interactions of parathormone and calcium metabolism*. In: Orv. Hetil., 2003, 144(1), p. 3-12.
2. Ozata M., Durmus O., Yilmaz M.I. et al. *The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its relation with calcium homeostasis in male obesity*. In: Med. Sci. Monit., 2002, 8(6), p. CR430-434.
3. Charbonneau A., Leclerc M., Brunette M.G. *Effect of angiotensin II on calcium reabsorption by the luminal membranes of the nephron*. In: Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2001, 280(6), p. E928-936.
4. Mallamaci F., Zoccali C., Messineo L. et al. *The influence of volume depletion and central hypovolemia on the plasma concentration of parathyroid hormone in dialysis patients*. In: J. Am. Soc. Nephrol., 1997, 8(10), p. 1574-1578.

5. Jespersen B., Fogh-Andersen N., Brock A., *Parathyroid hormone in blood pressure and volume homeostasis in healthy subjects, hyperparathyroidism, liver cirrhosis and glomerulonephritis*. In: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1994, 54 (7), p. 531-541.

6. Saussine C., Massfelder T. et al. *Renin stimulating properties of parathyroid hormone-related peptide in the isolated perfused rat kidney*. In: Kidney Int., 1993, 44(4), p.764-773.

7. Zoccali C., Mallamaci F., Postorino M. et al. *Hyperfiltration and calcium metabolism in essential hypertension*. In: Am. J. Hypertens., 1991 4(12 Pt 1), p. 944-950.

8. Soro S., Cocca A., Pasanisi F. et al. *The effects of nifedipine on sodium and calcium metabolism in hypertensive patients: a chronic study*. In: J. Clin. Pharmacol., 1990, 30, p. 133-137.

9. Duprez D., De Buyzere M., De Backer T. et al. *Influence of nonhemodynamic factors on the microcirculation in moderate arterial essential hypertension*. In: Am. J. Hypertens. 1991, 4(11), p. 885-889.

10. Bauwens F.R., Duprez D.A. et al., *Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension*. In: Am. J. Cardiol. 1991, 1;68(9), p. 925-929.

11. Fiaschi-Taesch N.M., Santos S., Reddy V. et al. *Prevention of acute ischemic renal failure by targeted delivery of growth factors to the proximal tubule in transgenic mice: the efficacy of parathyroid hormone-related protein and hepatocyte growth factor*. In: J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15(1), p. 112-125.

12. Ortega A., Ramila D. et al. *Role of the renin-angiotensin system on the parathyroid hormone-related protein overexpression induced by nephrotoxic acute renal failure in the rat*. In: J. Am. Soc. Nephrol. 2005, 16(4), p. 939-949.

13. Hakam A.C., Hussain T. *Angiotensin II AT2 receptors inhibit proximal tubular Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity via a NO/ cGMP-dependent pathway*. In: Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2006, 290(6), p. F1430-1436.

### Rezumat

A fost efectuat un studiu transversal al 74 de pacienți cu pielonefrită cronică, complicată cu diferite grade de insuficiență renală cronică, privind modificările indicilor biologici, ce caracterizează activitatea sistemului de renină-angiotensină-aldosteron și de metabolism calciu-fosforic, în căutarea interrelațiilor posibile dintre aceste sisteme. Studiul efectuat nu a demonstrat existența corelațiilor directe sau inverse statistic semnificative între parametrii investigați ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron și ai metabolismului fosfo-calcic la pacienții cu pielonefrită cronică, complicată cu insuficiență renală cronică de diferite grade.

### Summary

There was performed a transversal study of 74 patients with chronic pyelonephritis complicated with different grades of the chronic renal failure aiming on the evaluation of biological indices, that characterize the activity of

renin-angiotensin-aldosterone system and the the system ofreglation of the phosphorus-calcium metabolism. No direct or inverse correlations between these systems' indices were determined in the studied group of patients.

### Резюме

Было проведено трансверсальное исследование 74 пациентов с хроническим пиелонефритом, осложнённым различными стадиями почечной недостаточности, с изучением изменений биологических показателей, которые характеризуют активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон и регуляции кальций-фосфорного метаболизма. Целью данной работы было определение возможных корреляций между этими регуляторными системами. Выполненное исследование не нашло признаков статистически достоверного взаимодействия между системами ренин-ангиотензин-альдостерон и регуляции кальций-фосфорного метаболизма у данной группы пациентов.

## GUȘA DIFUZĂ TOXICĂ LA PERSOANELE VÂRSTNICE (CAZ CLINIC)

*Veronica Gonța*<sup>1</sup>, secundar clinic,  
*Zinaida Alexa*<sup>1</sup>, dr. în med., medic-  
endocrinolog, *Natalia Gaibu*<sup>2</sup>, șef secție  
<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”;  
<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Patologia tiroidiană are o frecvență de 2 ori mai mare la vârstnici comparativ cu alte grupe de vârstă, 9% din persoanele peste 65 de ani spitalizate având tablou clinic manifest de disfuncție tiroidiană [2]. Disfuncția tiroidiană frecvent scapă examenului clinic, deoarece simptomatologia fie este mascată, fie minimizează modificările organismului asociate procesului de îmbătrânire. Riscul disfuncției tiroidiene subclinice și al modificărilor structurale tiroidiene (noduli tiroidieni) crește odată cu vârsta. În zonele ioddeficitare crește morbiditatea la vârstnici prin autonomie funcțională tiroidiană. Tratamentul bolilor tiroidiene la această categorie este deseori problematic, din cauza patologiei asociate. Frecvența hipertiroidiei la vârstnici este de 2%, iar a hipotiroidiei – de 6% [1, 2, 7]. Aproximativ 5% din populația peste 60 de ani are o suferință legată de glanda tiroidă [2].

Dacă în trecut hipertiroidia era asociată frecvent adultului tânăr, în special de sex feminin, astăzi este considerată o afecțiune frecventă și la vârstnic. Prevalența hipertiroidiei are valori cuprinse între 0,5 și



2,3%, în funcție de populația studiată și de criteriile folosite pentru diagnostic [2]. Aproximativ 15% din pacienții cu hipertiroidie au peste 60 de ani [2]. Multe studii confirmă faptul că afecțiunea este mai frecventă la femei (raportul femei/bărbați variază între 4:1 și 10:1, în funcție de studiu) [2]. Scopul lucrării constă în studierea, elucidarea și trecerea în revistă a datelor reflectate în literatura de profil, cu prezentarea unui caz clinic ce se referă la semnele clinice ale patologiei tiroidiene, dependente de vârsta pacienților, precum și la particularitățile de tratament ale acesteia.

**Material și metode.** A fost efectuat un studiu de caz, completat cu revista literaturii de specialitate. În cadrul studiului științific am utilizat următoarele metode general-științifice: descriere directă și indirectă, observație și ipotezare. Revista literaturii a fost efectuată bazându-se pe astfel de metode logice generale ca analiza și sinteza. De asemenea, au fost utilizate metodele medicale speciale ca examenul clinic, studiul biochimic, studiul radioimun hormonal și ultrasonografia.

**Rezultate.** Pacienta P. O., născută în 1949, s-a internat în secția de gastrologie a Spitalului Clinic Republican. Acuză dureri paraombilicale abdominale în flancul stâng, cu accentuarea înainte de defecație, grețuri, diaree cu scaune semioformate și oformate 10 ori în zi, fără mucus și sânge, flatulență, scădere ponderală 6-10 kg în 4 luni.

*Istoricul actualei boli.* Se consideră bolnavă de 5 ani, când a fost depistată litiaza biliară, a fost efectuată colecistectomia cu ameliorarea stării generale. A se trata anual. Ultima spitalizare, în iunie 2011, a fost efectuată papilo-sfincterotomie pentru papilita steno-zantă, cu restabilirea diametrului coledocului, însă starea pacientei s-a agravat în ultimele 2 săptămâni cu acuzele de mai sus.

*Antecedente personale.* Pacienta a suportat apendicectomie în 1978, histerectomie totală în 1990, colecistectomie în 2006. Starea generală este satisfăcătoare. Examenul fizic evidențiază subfebrilitate 37,1°C, tensiunea arterială 120/70 mmHg, pulsul – 90-100 bătăi/minut, frecvența respiratorie – 18 respirații/minut. Sistemul cardiopulmonar fără particularități patologice. Examenul abdominal relevă forma obișnuită a acestuia, cu participare simetrică în actul de respirație. Palpator moale, retras, dureros pe tot parcursul intestinului și mai pronunțat în flancul stâng.

Examenul clinic, investigațiile de laborator și cele imagistice au confirmat diagnosticul de sindrom postcolecistectomic. Disfuncția sfincterului Oddi tip pancreatic. Stare după papilo-sfincterotomie (22.06.2011). Pancreatită cronică recidivantă, acutizare cu dereglarea funcției exocrine. Enterocolită cronică secundară.

Investigațiile paraclinice și instrumentale nu determină cauza scaunelor frecvente și suplimentar se decide dozarea hormonală pentru evaluarea stării funcționale a glandei tiroide: T3 9,7 (1,2-2,8 nmol/l), T4 348,0 (60-160 nmol/l), TSH 0,09 (0,17-4,05 mlu/l), AcAntiTPO +180 (negativ 0,0 – 50,0) și se efectuează USG glandei tiroide: Ldr 2.6\*3.1\*4.8 cm, Lst 2.6\*3.0\*5.1 cm, Istmul 0.5 cm. Parenchimul difuz neomogen, crescut. Luând în considerație valorile majorate ale hormonilor tiroidieni, pacienta este consultată de medicul-endocrinolog, care apreciază palpator mărirea glandei tiroide de gradul II, de o consistență dur-elastică. Este stabilit diagnosticul: gușă difuză toxică gradul II. Tireotoxicoză gravă. Cord tireotoxic. IC II NYHA. S-a inițiat tratamentul cu tab. tirozol 30 mg/zi, tab. anaprilin 30 mg/zi, tab. prednisolon 20 mg/zi. După 4-5 zile de la inițierea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză, starea pacientei are dinamică pozitivă, prin micșorarea scaunelor la 3-4/zi și reducerea contracțiilor cardiace la 75 bătăi/minut.

Cazul clinic prezentat relevă manifestările atipice ale gușii difuze toxice la persoanele în vârstă.

**Discuții.** Odată cu vârsta, glanda tiroidă suferă un șir de modificări fiziologice, cele mai importante fiind: a) modificări de greutate și structură, dimensiunile rămânând neschimbate; greutatea normală de 15-25 grame scade sub 20 grame la o proporție însemnată din populația vârstnică; b) se constată fibroza progresivă, popularea în exces cu limfocite, scăderea dimensiunilor foliculilor tiroidieni și reducerea cantității de coloid; c) alterarea mecanismelor de control al secreției de TSH; scăderea producției zilnice de T3, T4 (nivelurile fT3 și fT4 rămân constante, iar o concentrație scăzută trebuie considerată o consecință a bolii, și nu o modificare indusă de vârstă); d) creșterea capacității globulinei de transport a hormonilor tiroidieni (TBG) de a lega T4; e) scăderea degradării metabolismului și clearance-lui T4; degradarea T3 este mai puțin dependentă de vârstă, scăderea acestuia fiind prezentă ca o consecință a altor boli extra-tiroidiene; f) scăderea acțiunii hormonilor tiroidieni. Acțiunea hormonilor tiroidieni pare să se diminueze odată cu înaintarea în vârstă, lucru sugerat de scăderea consumului de O<sub>2</sub> și a capacității de stimulare a sintezei de enzime hepatice consecutive acțiunii hormonilor tiroidieni. O dovadă a scăderii acțiunii hormonilor tiroidieni o reprezintă observația clinică a faptului că tabloul clinic tipic hipertiroidiei este frecvent absent la vârstnic. TSH-ul nu se modifică cu vârsta.

Cea mai frecventă cauză a hipertiroidiei la vârstnic este gușa toxică uninodulară sau multinodulară, comparativ cu adultul, la care cea mai frecventă cauză este boala Graves. O altă cauză de hipertiroidie la



vârstnic este adenomul toxic tiroidian (boala Plumer). Încă o cauză frecventă este hipertiroidia indusă de iod, frecvent după administrarea amiodaronei – antiaritmice ce conține iod. Hipertiroidia poate apărea, de asemenea, după administrarea excesivă de T4 sau T3. La vârstnic, această posibilitate trebuie luată în considerație atunci când doza zilnică de tiroxină este peste 0,15 mg. Pacienții care primesc această doză o perioadă îndelungată pot dezvolta insidios hipertiroidie atunci când trec de 60 de ani, ca urmare a încetării metabolizării hormonilor tiroidieni din cauza vârstei. Alte cauze rare de hipertiroidie la vârstnic sunt: tumori hipofizare secretoare de TSH, secreție ectopică de TSH (tumori nehipofizare), carcinom folicular metastazic cu hipersecreție de hormon tiroidian. Hipertiroidie tranzitorie poate apărea la pacienții cu tiroidită subacută (ca rezultat al creșterii eliberării de hormon tiroidian în circulație în timpul fazei inflamatorii a bolii), ca și în timpul iradierii tiroidei.

Tabloul clinic al tireotoxicozei la vârstnici deseori este lipsit de manifestări clasice caracteristice persoanelor tinere; decurge mono- sau oligosimptomatic; se asociază cu alte patologii. Dereglările de ritm, în special fibrilația atrială, sunt mult mai frecvente, comparativ cu tinerii (25-67% subiecți de peste 60 de ani) [3]. La vârstnicii cu cardiopatie ischemică se poate dezvolta infarctul miocardic. Insuficiența cardiacă poate fi unica manifestare a tireotoxicozei. Tulburările de ritm sunt rezistente la tratamentul antiaritmice clasic, dar sensibile la terapia cu antitiroidiene de sinteză. Mulți pacienți acuză doar scădere ponderală, fatigabilitate sau nervozitate, fiind absente gușa, tahicardia, tremurul și exoftalmia. Bolnavii pot fi calmi sau chiar deprimați. Pot acuza constipație, nu diaree. Tabloul clinic atipic deseori induce greșeli de diagnostic. Se va ține cont de prezența afecțiunilor tiroidiene la rude; prezența gușei de mulți ani; în anamneză – paroxisme de fibrilație atrială; scădere ponderală importantă; osteoporoză; insuficiență cardiacă fără cauză aparentă; administrarea medicamentelor ce conțin iod. La vârstnici nivelul T4 majorat nu este un criteriu de diagnostic sigur, deoarece la aceste persoane T4 poate fi majorat și în absența hipertiroidiei, determinată de bolile asociate. Uneori T4 în caz de hipertiroidie nu depășește limitele normale. Astfel, cel mai sensibil test de laborator este nivelul de TSH scăzut (sub 0,1 mUI/l). Diagnosticul de gușă difuză toxică la vârstnici se confirmă atunci când TSH-ul scăzut se asociază cu fT4, T4 sau T3 majorat.

Tratamentul tireotoxicozei la vârstnici corespunde principiilor clasice de tratament al tireotoxicozei la tineri. Dozele antitiroidiene de sinteză vor fi mai mici. Tratamentul radical de elecție se consideră radioiodoterapia cu I 131, după obținerea eutiroidiei cu

ATS, chiar și la pacienții cu gușă multinodulară toxică. Tratamentul de durată cu ATS este indicat persoanelor cu patologie gravă asociată (cu regim la pat) și atunci când, din motive sociale, nu este posibilă radioiodoterapia. La vârstnici leucopenia cu agranulocitoză indusă de ATS este mai frecventă și are prognostic rezervat.

Recomandări privind tratamentul fibrilației atriale la pacienții cu tireotoxicoză: se vor indica beta-adrenoblocante cu scop de control al FCC la pacienții cu fibrilație atrială și cu tireotoxicoză, în lipsa contraindicațiilor; în cazul în care beta-adrenoblocantele nu pot fi utilizate, se vor indica antagoniștii de calciu (diltiazem sau verapamil), dacă nu sunt contraindicații; la bolnavii cu fibrilație atrială și cu tireotoxicoză se vor utiliza anticoagulante indirecte (INR 2-3), cu scop de profilaxie a tromboemboliilor, similar indicațiilor pentru ceilalți pacienți cu fibrilație atrială și cu factori de risc pentru AVC; la atingerea eutiroidiei, recomandările pentru profilaxia antitrombotică rămân aceleași ca și la pacienții fără hipertiroidie.

**Concluzii.** Frecvența afectării tiroidei, exprimată prin prevalență este de 5%. Prevalența hipertiroidiei este de 0,64%. Pluripatologia vârstnicului și manifestările atipice/mascate fac dificil diagnosticul unei afecțiuni tiroidiene la vârstnic, fapt ce conduce la necesitatea depistării pasiv-active a cazurilor, la abordarea multidisciplinară a pacientului vârstnic.

#### Bibliografie selectivă

1. Доскина Е.В. *Гипотиреоз у пожилых больных*. Москва, «Медицина», 1998.
2. Domocos A., Domocos D. *Bolile tiroidei la varstnic*. Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie „Ana Aslan”, Otopeni, 2004, p. 235.
3. Rosenthal M., Sanchez C. *Thyroid Disease in the Elderly*. In: *Lancet*, 2008, 3, p. 154-159.
4. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Гипотиреоз*. Руководство для врачей. ЗАО «РКИ Соверо пресс», 2002.
5. Петунина Н.А., Трухина Л.В. *Гипотиреоз*. В: *Русский медицинский журнал*, 2007, том 15, № 1, с. 1-4.
6. Tunbridge W.M.G., Evereg D.C. et al. *The spectrum of thyroid disease in the community: the Wickham Survey*. In: *Clin. Endocrinol.*, 1977, p. 481-493.
7. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G. et al. *The incidence of thyroid disorders in the community: a 20-year follow-up of the Wickham Survey*. In: *Clin. Endocrinol.*, 1995, 43, p. 55-68.
8. Фадеев В.В. *Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых*. В: *Проблемы эндокринологии*, 2004, № 2, с.1-7.
9. Куликова В.В. *Дисфункции щитовидной железы у пожилых*. НГМА, Нижний Новгород, 2007, с. 12-48.

**Rezumat**

Frecvența afectării tiroidei este de 5%. Pluripatologia vârstnicului și manifestările atipice/mascate fac dificil diagnosticul unei afecțiuni tiroidiene la vârstnic, fapt ce conduce la necesitatea depistării pasiv-active a cazurilor, necesitatea abordării multidisciplinare a pacientului vârstnic.

**Summary**

The prevalence of thyroid disease was 5%. Old age patient's multipathology and atypical symptoms hardened the thyroid gland diseases' diagnosis. In conclusion, it is

important to evaluate passive-actively this pathology in old patients.

**Резюме**

Частота заболевания щитовидной железы составляет 5%. Плюрипатология и атипичные/замаскированные проявления затрудняют диагностику заболевания щитовидной железы у пациентов пожилого возраста, фактически приводят к необходимости выявления пассивно-активных случаев, необходимости мультидисциплинарного подхода к пациентам пожилого возраста.

## ALERGOLOGIE

### REZULTATELE TRATAMENTULUI DERMITEI DE CONTACT A SCALPULUI CU PREPARATUL „NOVOPHANE SHAMPOO”

*Marina Casapciuc, Vera Onu,  
Iraida Serebreanski*

IMSP Spitalul Clinic Republican,  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Actualitate.** Dermatita de contact este o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat, mediată celular de limfocite (tip IV), produsă de celule imune după o iritație a pielii, cauzată la rândul ei de contactul direct și repetat cu anumite chimicale, cosmetice, metale, medicamente sau adevizi, plante etc.

Prin incidența în creștere, dermatita de contact (DC) constituie o problemă importantă de sănătate publică. Răspândirea ei este favorizată de mulți factori economici, sociali și individuali, se datorează apariției sau dispariției unor antigene de contact, precum și în cazul aplicării unor mijloace de protecție colectivă sau individuală. Incidența DC în SUA este de 13,2 la 1000 populație. Potrivit datelor OMS, DC se întâlnește de la 5% până la 10% din populația globului pământesc. DC constituie 10% din toate bolile cutanate și 90% din bolile cutanate profesionale.

DC poate fi cauzată de acțiunea repetată asupra pielii a diferiților iritanți. Cei mai cunoscuți iritanți sunt: para-fenilendiamina folosită în vopseala pentru păr și pentru blănuri, la prelucrarea pielii, la fabricarea cauciucului și în tipografie; compușii cu nichel, adesea utilizați în fabricarea bijuteriilor și a ceasurilor de mână; compușii din cauciuc, inclusiv latexul; etilendiamina, un conservant din cremele pentru piele și din soluțiile oftalmice; bicromatii, folosiți în calitate de coloranți textili, în vopsele și la prelucrarea pielii; Formaldehida, găsită în produse cum ar fi coloranții pentru imprimeuri textile, substanțele pentru lustruire, tencuielile, hârtia, carpetele, izolațiile cu spumă, materialele de construcție și mobilierul.

Alergenii cauzali ai DC sunt de proveniență diferită – de la produse naturale sau metabolici, la substanțe chimice cu structură și folosință variată, în majoritate substanțe cu greutate moleculară mică. Ele au trăsătura haptanelor, și anume capacitatea de a se cupla cu proteinele din organism, pentru a forma antigene complexe, capabile să inițieze un răspuns imun.

În raport cu etiologia și mecanismele fiziopatologice implicate, se descriu 2 tipuri de DC:

1. Dermatita simplă (DCS) sau de iritație (inflamatorie).

2. Dermatita alergică de contact (DAC).

Aceste 2 tipuri ale DC au diferite mecanisme patogenetice de dezvoltare. DCS se realizează prin mecanisme neimunologice, iar DAC se dezvoltă prin reacție imunologică specifică de hipersensibilitate întârziată, tipul IV, mediată celular (de limfocite). Cercetările recente au clarificat, în mare parte, mecanismul patogenetic. A fost dovedit rolul celulelor epidermice – cheratinocitele, celula Langerhans, melanocitele – în recunoașterea alergenului de contact în secreția și activarea unor mediatorii responsabili de declanșarea reacției inflamatorii, caracteristice DAC.

Sensibilizarea alergică de contact presupune existența unei haptene. Complexul haptena-proteină purtătoare se fixează de celule prezentatoare de antigen, care pun în contact alergenul cu celule imunocompetente de tip T limfocite. Limfocitele T (LT) produc o varietate de citochine cu rol de mediatorii în inducerea inflamației, denumite interleuchine (IL). Citochinele epidermice (IL<sub>1</sub> și IL<sub>8</sub>) sunt hemotaxice pentru LT și pot provoca leziuni ale celulelor epidermice pe diferite căi. Un rol în producerea leziunii cutanate revin și altor mediatorii, cum sunt histamina, polipeptidele (biologic active), fracțiunile de complement, enzimele lizosomale etc.

Așadar, DC este legată de afectarea directă a epidermului de către agenți iritanți, cu eliberarea de mediatorii ai inflamației și a factorilor hemotaxici care duc la dilatarea vaselor (eritem), diapedeza lichidului în dermă și epidermis (edem și urtică), cu infiltrație limfocitară și ulterior neutrofilică.

Aspectul clinic al DC este determinat de intensitatea expunerii la alergeni și reactivitatea individuală a pacientului. Sensibilizarea organismului poate apărea peste câteva zile, săptămâni, dar uneori și câteva luni după expunerea la alergeni și, de obicei, se păstrează timp îndelungat.

DC se manifestă clinic prin edemul pielii, eritem, uneori cu erupții veziculo-buloase, cruste, prin descuamație localizate în zona de contact cu alergenul cauzal. Apariția leziunilor la distanță de focarul inițial este caracteristică numai pentru DAC. În pofida unor deosebiri între manifestările DCS și DAC, constatarea diagnozei în baza tabloului clinic de obicei e dificil. DAC, în etapa erupțiilor, poate îmbrăca aspectul clinic al eczemei endogene, deosebindu-se de aceasta

prin debutul sau, localizat pe suprafețele expuse noxei profesionale. Diagnosticul clinic se bazează pe datele anamnestice și pe examenul obiectiv al bolnavului.

Istoricul bolii va urmări debutul, localizarea inițială a leziunilor primare și a leziunilor secundare, evoluția și simptomele subiective care le însoțesc. DC evoluează 1-3 săptămâni după excluderea contactului cu alergenul cauzal, dar uneori capătă evoluție cronică. De obicei, se cronicizează DAC profesională. Se vor cere date privind posibilitatea expunerii la un alergen de contact în mediul profesional sau extra-profesional. De pildă, DAC poate apărea în regiunea scalpului după contactul cu soluții folosite la „permanent rece” a părului, ce conțin derivați ai acidului glicolic, nitrat de argint, formalină, parafenildiamină. Ameliorarea în timpul zilelor de odihnă și în concediu poate confirma caracterul profesional al maladiei.

Datele examenului clinic se completează cu testarea cutanată în toate cazurile în care se presupune existența unei sensibilizări de contact. Testarea epicutanată constă în aplicarea pe piele a unei foițe de hârtie de filtru, îmbibată cu alergen, și fixarea ei printr-un pansament ocluziv, care ce menține 48 de ore. Schematic un test epicutanat este compus din 3 elemente; 1) stratul de material absorbant, imbibat cu alergen; 2) un strat izolat impermeabil din celofan sau foiță de aluminiu; 3) materialul adeziv care asigură fixarea țesutului. Substanța testată se aplică în concentrații care să excludă reacțiile de iritație. Locul testării este regiunea toracică posterioară sau partea internă a antebrațelor. În funcție de rezultatele testului, la recomandarea Internațional Contact Dermatitis Research Group, se folosește o anumită notare.

Testarea cutanată permite depistarea stării de sensibilizare alergică de contact în majoritatea cazurilor. Pot fi reacții fals pozitive cauzate de factori individuali, și mai puțin de metoda de testare folosită. Reacțiile fals negative sunt consecința unei insuficiente pătrunderi a alergenului în piele, posibil din cauza concentrației reduse. Totuși, un test epicutanat pozitiv demonstrează că acel test are o sensibilitate alergică față de alergenul respectiv, dar nu și, în mod necesar, faptul că această substanță este și cauza manifestărilor clinice.

Tratamentul DC trebuie însoțit de îndepărtarea agentului etiologic sau de excluderea acestuia: evitarea contactului inițial și prelungit cu agentul sensibilizant prin îndepărtarea lui de pe tegumente, folosirea corectă a echipamentului de protecție etc.

În formele acute, tratamentul general se bazează pe corticoterapie generală și locală, terapie simptomatică antipruriginoasă, cu tratamente externe specifice. În caz de DC a scalpului, după întrebuintarea soluțiilor pentru „permanent chimic” al părului, vop-

sele de păr etc., sunt indicate preparate cheratoregulate, ce asigură controlul asupra reacțiilor alergice și inflamatorii.

Șamponul „Novophane” este un cheratoregulator pentru tratamentul dermatitei seboreice, sebopsoriazisului, reacțiilor inflamatorii și alergice ale scalpului, mătreții.

**Scopul lucrării:** aprecierea eficacității clinice și siguranței preparatului „Novophane Shampoo” în terapia DC a scalpului, comparativ cu preparatul „Skin-Cap Shampoo”.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat în baza secției de alergologie a IMSP Spitalul Clinic Republican și a 6 cabinete alergologice din republică. În studiu au fost incluși 30 de pacienți cu dermatită de contact (cu afectarea preponderentă a scalpului); femei – 26, bărbați – 4; vârsta medie – 38 de ani.

În primul lot (15 persoane) au fost incluși pacienții ce au aplicat pe pielea scalpului șamponul „Novophane” (Franța) de 2 ori pe săptămână, timp de 1 lună. Lotul II a fost format din 15 bolnavi ce au aplicat pe pielea scalpului șamponul „Skin-Cap” (Spania) de 2 ori pe săptămână, timp de 1 lună. Practic toți pacienții prezentau manifestări clinice specifice nozologiei date. Durata anamnezei depășea mai mult de 1 an.

În studiul nostru toți 30 de pacienți cu DC a scalpului au primit tratament cu cheratoregulate locale (șampon), în condiții de ambulatoriu, și rezultatele tratamentului au fost analizate după 1 lună.

**Criteriile eficacității clinice a preparatelor cheratoregulate „Novophane” și „Skin-Cap”.**

1. Evaluarea specificității subiective a eficacității „Novophane” șampon și „Skin-Cap” șampon s-a efectuat după:

- ancheta specializată: aprecierea manifestărilor DC a scalpului până și după tratament;
- zilnicul completat de pacient (la fel, mai bine, mai rău, evoluție trenantă a procesului);
- începutul acțiunii preparatului (rapid, analogic, lent) față de alte preparate cheratoregulate;
- expresia simptomelor cutanate ale DC a scalpului (edem, infiltrație, lichenificare, excoriație);
- expresia senzațiilor subiective: prurit, algi, arsuri;
- necesitatea în tratamentul antiinflamator de bază (glucocorticosteroizi);
- reacții adverse la administrarea preparatelor cheratoregulatorii.

2. Evaluarea obiectiv-specifică a eficacității tratamentului s-a efectuat:

- prin determinarea cu ajutorul testelor cutanate a sensibilității la alergeni „cauzali”;
- după nivelul IgE totale în serul sangvin;
- după nivelul complexelor imune circulante și cantitatea de eozinofile în sângele periferic.



**Rezultate și discuții.** Rezultatele analizei anchetelor speciale conform manifestărilor DC a scalpului până și după aplicarea topică în regiunea scalpului a șampoanelor „Novophane” (I lot) și „Skin-Cap” (II lot) au demonstrat:

- involuția sindromului cutanat din primele zile de administrare prin micșorarea edemului, inflamației, exudației la toți pacienții studiați. În perioada acutizării exprimate a inflamației cu exudație 5 pacienți au fost supuși corticoterapiei generale și locale cu tratament extern specific;

- la asocierea cu infecția cutanată (1 pacient), s-au administrat preparate antibacteriene locale și sistemice în asociere cu antihistaminice;

- administrarea de șampon cheratoregulator a adus la obținerea controlului asupra simptomelor DC a scalpului la toți bolnavii supravegheați de noi cu remisie clinică la 95% bolnavi din I lot tratați cu „Novophane” și la 90% bolnavi din lotul II tratați cu „Skin-Cap”. Aceasta trebuie luat în considerație la selectarea preparatelor cheratoregulatorie pentru aprecierea siguranței. „Novophane” șampon are profil de siguranță optimă, manifestată prin acțiune farmacologică deosebită;

- ambele preparate cheratoregulatorie au fost tolerate bine de toți pacienții. Efecte adverse nu s-au înregistrat.

Rezultatele evaluării datelor obiectiv-specifice ale eficacității tratamentului topic cu cheratoregulatorie au demonstrat: testarea cutanată cu alergeni neinfecțioși a evidențiat o sensibilizare latentă (slab pozitivă) față de alergenii menajeri (1 pacient), epidermali (2 pacienți), polenici (0), alimentari (8 bolnavi), fungici (1 pacient). IgE totală majorată la 1 persoană. Anamneza alergologică, testele cutanate cu alergeni neinfecțioși, IgE totală au servit ca markeri de bază la determinarea persoanelor cu predispoziție la alergii. Trigerii acutizării DC a scalpului s-au dovedit mai frecvent: vopselele de păr, loțiunile de îngrijire a pielii și părului, soluțiile pentru „permanent chimic” a părului etc. S-a constatat că markerii imuni-eozinofilele, complexe imune circulante s-au situat la limita normei.

#### Concluzii:

1. Studiul clinic a 30 de pacienți cu DC a scalpului, tratați local cu preparate cheratoregulatorie, au demonstrat o eficacitate clinică la toți pacienți.

2. „Novophane Shampoo” este superior preparatului din acest grup – „Skin-Cap-Shampoo”, potrivit efectului hidratant și calmant și, de asemenea, potrivit efectului cheratoregulator.

#### Bibliografie selectivă

1. Anton C. De Groot et al. *The allergens in Cosmetics*. In: Arch. Dermat., 1988, p. 1525-1529.

2. Conrad Hauser, Jean Hilaire Saurot. *T cell Derived Cytokines in the Immunopathology of IgE mediated and Allergic Contact Hypersensitivity*. Highlights in allergy and Clinical Immunology.

3. Cristea V. *Imunologie clinică*. Cluj, 1999.

4. Crurch M., Okayama G., Bradding P. *The role of the mast cell in acute and chronic allergic inflammation*. In: Ann. N.Y. Acad. Sci., 1994, vol. 725, p. 2-13.

5. Deleo V.A., Suarez S.M., Maso M.J. *Patoallergic Contact Dermatitis Research of Photo patch testing in New York, 1985 to 1990*. In: Arch. Dermat., 1992, p. 1513-1518.

6. Dupuis G., Benezra C. *Allergic Contact Dermatitis to simple Chemical in molecular approach*. In: Marcel Lekker INC-New York- Buch.

7. Fousseureau J., Benezro C. *Les eczemas allergiques professionnelle*. In: Paris, 1970.

8. Iarovoi A. și coaut. *Introducere în imunopatologie*. Chișinău, 1995, p. 43.

9. Janet Mc.Lelland, Sam Shuster. *I.N.S. MATTHEWS: Irritants Increase the Response to an Allergen in Allergic Contact Dermatitis*. In: Arch. Dermat., 1991, 127, p. 1016-1019.

#### Rezumat

A fost studiat efectul clinic al preparatului „Novophane Shampoo” în terapia reacțiilor alergice și inflamatorii ale scalpului. „Novophane Shampoo” a demonstrat un efect hidratant și calmant calitativ, cu eficacitate clinică înaltă, ce asigură controlul asupra inflamației alergice în dermatita de contact a scalpului, comparativ cu alte preparate cheratoregulatorie („Skin-Cap Shampoo”). Aceste efecte sunt determinate de particularitățile farmacologice ale preparatului „Novophan”.

#### Summary

The efficiency of “Novophane Shampoo” in the allergic and inflammatory reaction of scalp have been evaluated in this study. The “Novophan Shampoo” high quality effects were demonstrated by moisturizing and calming action, which have been controlled by the allergic inflammation in the contact dermatitis of scalp in comparison with other shampoos (“Skin-cap Shampoo”). This effect was determined by the pharmacological particularities of “Novophan Shampoo”.

#### Резюме

При изучении клинического эффекта препарата „Novophan Shampoo” в лечении контактных дерматитов кожи головы было выявлено его высокое увлажняющее и успокаивающее действия, с выраженным кератолитическим эффектом, уменьшение воспалительно-аллергических кожных реакций.

## MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI RINITEI ALERGICE CU NOUL PREPARAT ANTIISTAMINIC XYZAL

*Vera Onu, Marina Casapciuc,  
Iraida Serebreanski*  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Actualitate.** Rinita alergică (RA) este inflamația IgE-dependentă a mucoasei nazale, provocată de acțiunea alergenilor din mediul înconjurător și manifestată prin rinoree, strănut, prurit și obstrucție nazală. RA reprezintă o problemă globală a ocrotirii sănătății. Incidența acestei afecțiuni constituie actualmente 10-25% din populație și este într-o continuă creștere. De RA în R. Moldova suferă până la 10% din populație și reprezintă 50% din structura afecțiunilor alergice.

În ultimii ani, s-au constatat următoarele tendințe de răspândire și particularități de evoluție clinică a RA:

- ✓ creșterea anuală a morbidității;
- ✓ prevalența printre tineri cu vârsta între 18 și 24 de ani;
- ✓ cea mai înaltă răspândire a RA se întâlnește în regiunile nefavorabile din punct de vedere ecologic.

În anul 2001, un grup de experți ai OMS au propus clasificarea alternativă a RA, ținând cont de durata de persistență a simptomelor și de gravitatea evoluției clinice (OMS, ARIA 2001).

Preparatele antihistaminice sunt indicate la toate treptele de tratament al RA. Reieșind din faptul că piața farmaceutică din Moldova dispune de o gamă bogată de preparate antihistaminice, această abundență face dificilă alegerea medicamentelor, de aceea considerăm tema de care ne ocupăm destul de actuală. Pentru acest motiv am evaluat eficiența comparativă a medicamentelor antihistaminice.

**Scopul lucrării:** studierea eficacității noului preparat antihistaminic de ultimă generație, a III-a, xyzal (levocetirizină), în comparație cu preparatul antihistaminic de generația II cetirizină, în tratamentul pacienților cu RA.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat la baza secției și a cabinetului de alergologie al policlinicii IMSP Spitalul Clinic Republican. În studiu au fost incluși 20 de pacienți (I grup) de ambele sexe, cu vârsta de 16-52 de ani, având simptome caracteristice RA sezoniere și perene, durata maladiei fiind de la 2 luni până la 6 ani. Tuturor pacienților li s-a administrat xyzal: câte 1 compr. (5 mg) 1 dată în zi timp de 20 de zile.

În grupul-martor (al II-lea grup) au fost incluși 10 bolnavi identici după vârstă și gravitatea evoluției RA, dar cărora li s-a administrat cetirizină câte 1 compr. (10 mg) 1 dată în zi timp de 20 de zile.

Pe durata studiului toți pacienții din grupurile I și II cu RA prezentau simptome caracteristice pentru gravitatea ușoară, persistentă  $\geq 4$  zile în săptămână sau pe fundalul acutizărilor continue timp  $\geq 4$  săptămâni pe an.

Diagnosticul de RA a fost confirmat în baza anamnezei bolii, testelor cutanate prin scarificare și a testelor de provocare nazală cu alergeni, și/sau cu IgE specifică, rinoscopiei etc. A fost apreciată hipersensibilitatea față de alergeni menajeri (4 pacienți), față de polenul plantelor ierbacee (15 pacienți), față de ierbacee + plante sălbatice (6 pacienți), față de ierbacee + arbori (5 pacienți).

Dintre cele mai pronunțate simptome toți pacienții au numit: strănutul, rinoreea, pruritul și obstrucția nazală, lacrimația și pruritul pleoapelor. Din numărul total de bolnavi cu RA, numai 18 au primit anterior hiposensibilizarea specifică cu alergeni polenici sau menajeri. Tratamentul precedent cu cromoglicat de sodiu, corticosteroizi topici și remedii antihistaminice au avut efect pozitiv. În funcție de necesitate pacienții administrau decongestive nazale.

În studiu nu au fost incluși pacienții care au primit glucocorticosteroizi, antihistaminice și metode alternative de tratament timp de 2 săptămâni până la începutul cercetărilor. La fel, nu au fost admiși în studiu persoanele cu semne clinice de sinusită, anomalii anatomice nazale, rinită medicamentoasă, infecții ale căilor respiratorii; de asemenea, cu orice maladie cronică decompensată.

Atât cercetătorii, cât și pacienții apreciau gravitatea anumitor simptome după o scară de 4 puncte (0 – absența, 1 – ușoară, 2 – moderată, 3 – gravă). Cercetătorii au evaluat gravitatea simptomelor la începutul tratamentului și apoi la a 2-a zi, a 6-a, a 12-a și a 20-a zi. Pacienții își înregistrau simptomele zilnic din prima până în ultima zi de tratament în anchete speciale de autocontrol. Drept criterii de eficacitate clinică au servit dinamica expresiei simptomelor de bază (legate de bolile alergice), acțiunea asupra calității vieții și activitatea de fiecare zi în comparație cu datele inițiale.

### Criteriile eficacității clinice a preparatelor antihistaminice xyzal și cetirizină

I. Aprecierea specificității subiective a eficacității xyzalului și cetirizinei s-a efectuat:

- ✓ după anchetă specializată: aprecierea manifestărilor RA până și după tratament;
- ✓ după agenda zilnică completată de pacient (la fel, mai bine, mai rău, evoluție trenantă a procesului);

- ✓ după începutul acțiunii preparatului (rapidă, aceeași, lentă) față de alte preparate antihistaminice;
- ✓ expresia simptomelor RA (rinoree apoasă, prurit nazal, strănuturi în salve, obstrucție nazală, prurit faringian și palatin);
- ✓ gradul de involuție a simptomelor rinitei;
- ✓ necesitate în tratament antiinflamator de bază (glucocorticosteroizi);
- ✓ reacții adverse la administrarea preparatelor xyzal și cetirizină.

II. Aprecierea obiectiv-specifică a eficacității tratamentului s-a efectuat prin:

- ✓ determinarea sensibilității la alergenii „cauzali” cu ajutorul testelor cutanate și de provocare nazale;
- ✓ nivelului IgE total și/sau IgE specific în ser;
- ✓ cantității de eozinofile în sângele periferic;
- ✓ rinoscopiei.

**Rezultate și discuții.** Studiul în cauza ne-a demonstrat că:

- ✓ Rezultatele cercetărilor clinice la terapia îndelungată de 20 de zile cu preparate antihistaminice la pacienții cu RA au confirmat o eficacitate înaltă și o toleranță bună, cu remisie clinică, la 95% bolnavi din I grup, tratați cu xyzal, și la 86% bolnavi din grupul II, tratați cu cetirizină.
- ✓ Manifestările RA s-au diminuat în mai mare măsură (inclusiv în orele diurne, când simptomele sunt mai pronunțate) la I grup de pacienți, care au folosit xyzal, față de pacienții din grupul II, care au luat cetirizină.

Dinamica indicilor clinici cercetați au fost următorii:

- ✓ Rinoreea s-a diminuat în I grup în a 3-a zi, în grupul II – în a 5-a zi; pruritul nazal și strănutul – la a 5-a zi în I grup și la a 6-a zi în grupul II; obstrucția nazală s-a ameliorat în a 4-a zi în grupul I și în a 5-a zi în grupul II.
- ✓ În baza analizei zilnicelor pacienților din I și al II-lea grup s-a stabilit că după 10 zile de tratament cu xyzal și cetirizină, statistic și clinic are loc diminuarea și/sau dispariția tuturor simptomelor RA la toți cei 30 de pacienți supravegheați.
- ✓ La finele studiului, majoritatea pacienților au apreciat tratamentul ca „bun” și „foarte bun”.
- ✓ Au fost înregistrate cazuri unice de manifestări nedorite sub formă de cefalee cu slăbiciune generală, care au fost apreciate ca o manifestare ușoară după intensitate și nu a fost necesar de a suspenda tratamentul cu xyzal și cetirizină.

**Rezultatele evaluării** datelor obiective-specifice a eficacității tratamentului cu xyzal 5 mg/zi la pacienții cu RA (I grup), comparativ cu cetirizină 10 mg/

zi (II grup) la bolnavii cu RA timp de 20 de zile au demonstrat că:

- ✓ Analiza testelor cutanate cu alergeni neinfecțioși a confirmat rezultate asemănătoare la toți pacienții, dar n-au atins total rezultate negative.
- ✓ Analiza nivelului IgE total în ser a demonstrat scăderea veridică a nivelului la toți pacienții, dar nu a atins valori normale.
- ✓ Studierea cantității eozinofilelor în sânge a constatat o scădere veridică pronunțată la majoritatea pacienților.
- ✓ Involuția simptomelor RA a fost confirmată prin îmbunătățirea datelor rinoscopiei.

După datele rinomanometriei, micșorarea hiperplaziei mucoasei nazale s-a constatat din a 10-a zi în ambele grupuri și numai la 5 bolnavi din I grup s-a normalizat tabloul rinoscopiei.

### Concluzii:

1. Studiul clinic efectuat pe un lot de 20 de pacienți cu RA, având o evoluție ușoară, tratați cu xyzal (I grup), a demonstrat o eficacitate clinică de 95% în doza de 5 mg/zi timp de 20 de zile. La administrarea cetirizinei 10 mg/zi la 10 pacienți cu RA (al II-lea grup) eficacitatea a constituit 86%.

2. Preparatul antihistaminic din generația III, xyzal, comparativ cu cetirizină, ca preparat antihistaminic din generația II, a demonstrat avantaje care constau în reducerea destul de eficientă a simptomelor RA pe intervalul primelor zile, inclusiv orele diurne, când simptomele sunt cele mai manifeste.

3. Un factor important la alegerea preparatelor antihistaminice este siguranța. Xyzalul are profil de siguranță și eficacitate optimă datorită particularităților deosebite ale acțiunii farmacologice.

4. Administrarea preparatelor antihistaminice studiate din generația III (xyzal) și II (cetirizină) în RA ușoară în terapia îndelungată timp de 20 de zile asigură o remisie clinică completă.

5. Rinomanometria poate fi folosită ca criteriu de bază în aprecierea eficacității tratamentului cu preparate antihistaminice la pacienții cu RA.

6. Cercetările farmacologice din literatura de specialitate au demonstrat că xyzalul (levocetirizina) este până în prezent nu numai blocator al receptorilor  $H_1$  histaminici, cu efect decongestant constant, dar are și efecte antialergice adăugătoare, și anume: inhibă cascada reacțiilor citotoxice, eliberarea citochinelor antiinflamatorii, inhibă hemotaxisul și activează eozinofilele, blochează verigile fazelor timpurii și tardive în dezvoltarea reacției alergice. Așadar, xyzalul este mai mult decât un  $H_1$ -histaminoblocant și corespunde tuturor cerințelor inițiativei Practall EA-

ACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) și ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 referitor la eficacitatea clinică în tratamentul RA.

#### Bibliografie selectivă

1. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDD's)*. WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway. January, 2004.
2. Bachert C. *Decongestant efficacy of Laevocetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis*. In: *Allergy*, 2001, 56 (suppl. 65), p. 14-30.
3. Desager J.P., Horsmans Y. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of H1-antihistamines*. In: *Clin. Pharmacokinet*, 1995, 28, p. 419-432.
4. Du Buske L.M. *Clinical comparison of histamine H1-receptor antagonist drugs*. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98(6 Pt 3), p. S30 7-318.
5. Finn A.F. Jr., Kaplan A.P., Fretwell R., Qu R., Long J. *A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria*. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 104(5), p. 1071-1078.
6. Horak F., Stubner U., Zieglmayer R. et al. *Onset and duration of action of desloratadine*. XIX Congress of Europ. Academy of Allergology and Clinical Immunology, Lisbon, 2000.
7. Marone G. *Milestones in the biology and pharmacology of H1-receptor antagonists*. In: *Allergy*, 1997, 52(34 Suppl), p. 7-13.
8. Nelson H., Reynolds R., Mason J. *Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria*. In: *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2000, 84(5), p. 517-522.
9. Noman P., Dimmann A., *Laevocetirizin: a preli-*

*nical and clinical overview*. In: *Drugs Today*, 201, 37(4), p. 215-227.

10. Ormerod A.D. *Urticaria: recognition, causes and treatment*. In: *Drugs*, 1994, 48, p. 717-730.

11. Ring J., Hein R., Gauger A. *Desloratadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria*. In: *Allergy*, 2001, 56 (suppl. 65), p. 28-32.

12. Simons F.E., Murray H.E., Simons K.J. *Quantitation of H1-receptor antagonists in skin and serum*. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, p. 759-764.

13. Simons F.E., Simons K.J. *Clinical pharmacology of new histamine H1-receptor antagonists*. In: *Clin. Pharmacokinet*, 1999, 36(5), p. 329-352.

#### Rezumat

A fost studiat efectul preparatului xyzal în calitate de terapie de bază în rinita alergică. Administrarea preparatului xyzal a demonstrat o activitate antihistaminică calitativă, eficacitate clinică înaltă, ce asigură controlul asupra simptomelor inflamației alergice, comparativ cu alte antihistaminice, aceste proprietăți fiind determinate de particularitățile sale farmacologice.

#### Summary

There have been studied the efficacy of Xyzal drug as basic treatment in allergic rhinitis. Administration of Xyzal demonstrated antihistaminic qualitative activity, good clinical efficiency which assured the control of allergic inflammation symptoms, compared with other antihistamines, being determined by its pharmacologic particularities.

#### Резюме

Были изучены эффективность, актуальность и безопасность применения нового антигистаминного препарата 3-го поколения xyzal в лечении аллергических ринитов по сравнению с препаратами предыдущих 1-й и 2-й поколений.



## PULMONOLOGIE

ASPECTE ETIOLOGICE ȘI DE  
REZISTENȚĂ MICROBIANĂ ÎN  
PNEUMONIILE NOSOCOMIALE

Victor Botnaru<sup>1</sup>, dr. hab. med.,  
prof. univ., șef clinică,

Cristina Toma<sup>1</sup>, asist. univ.;

Doina Rusu<sup>1</sup>, dr. med., conf. univ.,

Sergiu Popa<sup>2</sup>, dr. med., conf. univ.,  
director general,

Valentina Melnic<sup>2</sup>, șef laborator,

Victoria Brocovschi<sup>1</sup>, asist. univ.

<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican

**Actualitatea temei.** Pneumonia nosocomială (PN) este una dintre cele mai severe infecții nosocomiale, care se asociază cu mortalitate și morbiditate înalte. Incidența generală a PN variază în diverse studii între 5 și 10 cazuri la 1000 spitalizări și crește de aproximativ 20 de ori la pacienții cu ventilație mecanică. Rata deceselor prin PN, la fel, este foarte înaltă: mortalitatea generală variază între 30 și 70%, iar mortalitatea „atribuabilă”, definită ca decese care nu ar fi survenit în absența PN, este estimată la 33-50%.

Alegerea antibioterapiei este ghidată de două considerente: 1) prezența sau absența factorilor de risc de infectare cu germeni multirezistenți (GMR) și 2) debutul bolii (PN cu debutul timpuriu – dezvoltată în primele 4 zile de la internare; PN cu debutul tardiv se dezvoltă după a 5-a zi de internare). De remarcat că toate recomandările ghidurilor și protocoalele internaționale în vigoare privind tratamentul PN sunt relative și poartă mai mult un caracter de recomandare. Majoritatea pacienților cu PN, în special cei cu debutul tardiv al pneumoniei, au riscul sporit de infectare cu GMR. În acest sens au fost determinați un șir de factori de risc pentru infecțiile GMR.

Astfel, factorii de risc pentru infectarea cu germeni multirezistenți sunt:

- Utilizarea antibioticelor în antecedente (ultimele 90 zile);

- Durata spitalizării curente până la debutul pneumoniei  $\geq 5$  zile;

- Frecvența crescută a rezistenței microbiene la antibiotice în comunitate sau în unitatea în care este internat pacientul;

- Prezența factorilor de risc de pneumonie asociată îngrijirilor medicale:

- spitalizări  $\geq 2$  zile în antecedente (ultimele 90 de zile);

- dializă cronică;

- spitalizări prelungite și frecvente;

- pacienții din centrele de îngrijire;

- terapii în ambulatoriu (incluzând antibiotice);

- membrii de familie a bolnavului cu GMR;

- Stări cu imunitate compromisă.

Studiile contemporane au demonstrat cert că antibioterapia inițială inadecvată este un factor de risc major care crește mortalitatea la pacienții cu PN, iar prezența unui GMR este cea mai frecventă cauză de eșec terapeutic.

**Obiectivele lucrării:**

1. Determinarea spectrului etiologic în pneumoniile nosocomiale.

2. Aprecierea antibioretistenței agenților cauzali ai pneumoniilor nosocomiale.

**Material și metode de cercetare.** În studiu au fost incluși 30 de pacienți (14 bărbați și 16 femei), diagnosticați cu PN conform criteriilor ATS/IDSA 2005, din 7138 de pacienți internați în IMSP SCR (studiu efectuat timp de 12 luni 2010-2011); vârsta cuprinsă între 29 și 84 ani, media – 56,5 ani. Aproximativ 63% au fost pacienți din secțiile cu profil chirurgical și 37% – din profilul terapeutic. Pentru analiza bacteriologică au fost colectate probele de spută (expectorații libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar). Cultura a fost validată prin aprecierea cantitativă: pentru sputocultură  $\geq 10^6$  UFC/ml, pentru aspiratul transtraheal  $\geq 10^5$  UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar  $\geq 10^4$  UFC/ml. Sensibilitatea la preparate antibacteriene a tulpinilor izolate a fost testată prin metoda difuziometrică.

**Rezultatele obținute și discuții.** În total au fost izolate 17 specii de agenți patogeni, printre care 12 (70,5%) au fost bacterii gramnegative. Poliinfecția a fost remarcată în marea majoritate a cazurilor cercetate – 24 (80%). Printre germeni „nosocomiali”, cel mai frecvent întâlnit au fost: *Ps. aeruginosa* – 60% (18/30), *Acinetobacter spp.* – 30% (9/30), *Staph. aureus* – 26,7% (8/30), *E. coli* – 23,3% (7/30), *K. pneumonia* – 20% (5/30). Toți agenții menționați au manifestat rezistență multiplă (antibioretistență la 3 și mai multe preparate) la diverse clase de antibacteriene. Cea mai mare rezistență *in vitro* a fost determinată la peniciline protejate și cefalosporine de generația I (CS I). Dar și acțiunea unor CS II/III (inclusiv cu ac-

**Rezistența la preparatele antibacteriene  
a tulpinilor testate**

<i>Antibioticul</i>	<i>Ps. aeruginosa</i> n=18 (%)	<i>Acinetobacter spp.</i> n=9 (%)	<i>Staph. aureus</i> n=8 (%)	<i>E. coli</i> n=7 (%)	<i>K. pneumonia</i> n=5 (%)
Amoxiclav	15 (83,3%)	8 (88,9%)	3 (37,5%)	6 (85,7%)	4 (80%)
Cafazolină	14 (77,8%)	9 (100%)	6 (75%)	7 (100%)	3 (60%)
Ceftazidim	9 (50%)	9 (100%)	1 (12,5%)	6 (85,7%)	3 (60%)
Ceftriaxon	11 (61,1%)	7 (77,8%)	0 (0%)	5 (71,4%)	3 (60%)
Ciprofloxacină	10 (55,6%)	6 (66,7%)	0 (0%)	4 (57,1%)	3 (60%)
Levofloxacină	6 (33,3%)	2 (22,2%)	0 (0%)	3 (42,9%)	2 (40%)
Amicacină	1 (5,6%)	3 (30%)	0 (0%)	2 (28,6%)	0 (0%)
Imipenem	1 (5,6%)	2 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)
Vancomicină	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,6%)	1 (20%)

țiune antiptiocianică) și a fluorochinolonei (FQ) este destul de joasă față de speciile identificate. Pentru toți germeni menționați rămân a fi destul de eficiente FQ respiratorii, aminoglicozidele, carbapenemele și vancomicina. Datele sunt ilustrate în tabel.

Conform datelor literaturii, printre germeni „nosocomiali” se numără bacili gramnegativi (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumonia* și *Acinetobacter spp.*) și cocii grampozitivi, precum *Staph. aureus* și, în special, cel meticilino-rezistent (MRSA).

*Ps. aeruginosa* este cel mai frecvent germene multi-rezistent în PN. Rezistența este mediată cel mai frecvent prin pompe de eflux. Studiile de ultima oră arată o rezistență în creștere a acestui agent patogen la piperacilină, ceftazidim, imipenem, aminoglicozide sau FQ în SUA, fapt legat cu achiziția de metalo-β-lactamaze active de către preparatele menționate. Cu o frecvență redusă, dar îngrijorătoare, aceleași date sunt raportate și în alte țări ale lumii. În studiul nostru majoritatea tulpinilor de *Ps. aeruginosa* rămân sensibile la levofloxacină (aproximativ 80%), amicacină, imipenem și vancomicină (95%).

La fel concordante cu publicațiile recente sunt rezultatele studiului privind sensibilitatea de peste 80% a speciilor de *Acinetobacter* la carbapeneme și FQ respiratorii. Unii autori susțin că creșterea rezistenței la carbapeneme este cauzată de producerea unor metaloenzime sau carbapenemase. Toate tulpinile de *Acinetobacter* au fost sensibile în 100% la vancomicină.

În USA peste 50% din infecțiile cu *Staph. aureus* sunt cele cu germeni meticilino-rezistenți. Conform datelor noastre, nici o tulpină izolată de *Staph. aureus* nu a fost MRSA, *Staph. aureus* a înregistrat una dintre cele mai înalte sensibilități *in vitro* la majoritatea preparatelor antibacteriene: CS III, FQ, inclusiv respiratorii, aminoglicozide, carbapeneme și vancomicină.

Unele specii de *Klebsiella* produc un spectru larg de β-lactamaze, ce determină rezistența lor la aminoglicozide, cefalosporine, aminopeniciline și aztreo-

nam, dar rămân sensibile la carbapeneme. În studiul nostru, *K. pneumonia* a manifestat cea mai mare sensibilitate la vancomicină, imipenem, amicacină și levofloxacină.

Tratamentul antibacterian adecvat în PN rămâne o problemă dificilă și controversată. Supoziția clinică în favoarea unei PN impune inițierea imediată a antibioterapiei. Cu certitudine, tratamentul inițial inadecvat este un factor de risc major de creștere a mortalității, a duratei de spitalizare și a costurilor la pacienții cu PN.

Printre cauzele eșecului terapeutic se regăsesc și factorii dependenți de germeni implicați, cum ar fi dezvoltarea rezistenței la mai multe preparate antibacteriene. Depășirea problemei se face prin limitarea numărului preparatelor antibacteriene, precum și o administrare rațională a antibioticelor la pacienții cu PN. Concomitent este recomandabilă trecerea de la antibacterienele cu spectru larg de acțiune la cele ce sunt active pe agentul cauzal (imediat după obținerea rezultatelor microbiologice).

**Concluzii.** Pneumoniile nosocomiale rămân o problemă majoră datorită germenilor intraspitalicești specifici, ce posedă o polirezistență înaltă la preparate antibacteriene. Cunoașterea patternurilor etiologice, precum și a rezistenței microbiene locale crește șansele unui rezultat pozitiv în tratamentul pacienților cu pneumonii nosocomiale.

#### Bibliografie selectivă

1. American Thoracic Society Documents. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare associated pneumonia. The official statement of the American Society and the Infectious Diseases Society of America.* In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005, 171, p. 388-416.
2. American Thoracic Society. *Hospital Acquired Pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement.* In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, 153, p. 1711-1725.

3. Blot F., Raynard B., Chachaty E., et al. *Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000; 162, p. 1731-1737.
4. Botnaru V. *Pneumoniile*. Chișinău 2010, 352 p.
5. Bragford P.A. *Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat*. In: Clin. Microbiol. Rev., 2001, 14, p. 933-951.
6. Chastre J., Fagon J-Y. *Ventilator-associated Pneumonia. State of the Art*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, 165, p. 867-903.
7. Courvalin P. *Evolutionary strategy of antibiotic resistance*. Bull. Mem. Acad. R. Belg., 2002, 157, p. 301-309.
8. *Ghid de Supraveghere și Control în Infecțiile Nosocomiale*. Ediția 1, Chișinău, 2008, p. 57-61.
9. Livermore D.M. *Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa : our worst nightmare?* In: Clin. Infect. Dis., 2002, 34, p. 634-640.
10. Richards M.J., Edwards J.R., Culiver D.H., et al. *Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System*. In: Crit. Care. Med., 1999, 27, p. 887-892.
11. Săndescu D. *Noile ghiduri de management al pneumoniilor nosocomiale*. In: Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Timișoara, 2006, p. 172-186.
12. Tores A., Ewig S., Lode H., et al. *Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective*. In: Intensive Care Med., 2009, 35, p. 9-29.
13. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A., et al. *Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 157, p.531-539.
14. Van Eldre J. *Multicentre surveillance of Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns in nosocomial infections*. In: J. Antimicrob. Chemother., 2003, 51, p. 347-352.

### Rezumat

Pneumonia nosocomială (PN) este una dintre cele mai frecvente infecții nosocomiale care se asociază cu o mortalitate înaltă. Antibio rezistența agenților specifici „nosocomiali” este una dintre cauzele răspunsului nefavorabil la tratament și contribuie la creșterea mortalității. Schemele de tratament empiric propuse de ghidurile în vigoare necesită o adaptare la structura etiologică a infecțiilor nosocomiale și la antibio rezistența tulpinilor locale.

### Summary

Nosocomial pneumonia (NP) remains to be in top of the hospital-acquired infections and leads with high mortality. The problem made worse when „nosocomial” pathogens acquire antibiotic resistance. Successful treatment of patients with NP depends on adequate antimicrobial therapy which is closely associated with mortality rate. The initial empiric therapy recommendations require

modification based on knowledge of the main pathogens and local patterns of microbial resistance which are specific for different clinical departements.

### Резюме

Нозокомиальная пневмония является одной из самых частых внутрибольничных инфекций с очень высокой смертностью. Своевременная и адекватная стартовая антибиотикотерапия улучшает исходы при внутригоспитальной пневмонии. Неадекватная терапия является одним из наиболее значимых независимых факторов риска летального исхода. Выбор антибиотиков для эмпирической терапии должен основываться на данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей в конкретном медицинском учреждении.

## PROTEINOZA ALVEOLARĂ PULMONARĂ (CAZ CLINIC)

**Victor Botnaru**<sup>1</sup>, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Oxana Munteanu**<sup>1</sup>, dr. în medicină, **Ion Haidarfi**<sup>2</sup>, dr. hab. în medicină, prof. cercet., **Iurie Semionică**<sup>2</sup>, dr. în medicină, conf. cercet., **Liuba Semicev**<sup>2</sup>, medic laborant, **Aliona David**<sup>2</sup>, medic-ftiziopneumolog  
<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Proteinoza alveolară pulmonară, cunoscută și sub denumirea de fosfolipoproteinoză alveolară, lipoproteinoză alveolară, fosfolipidoză alveolară, a fost descrisă pentru prima dată de Rosen și colegii în 1958 [1]. Este un sindrom rar, caracterizat prin acumularea excesivă de surfactant (substanță fosfolipidică produsă, în mod normal, în cantități mici) în alveole și în căile aeriene terminale, cu perturbarea schimbului gazos și evoluție clinică variabilă – de la rezoluție spontană la insuficiență respiratorie progresivă.

**Caz clinic.** Bărbat, 62 de ani, din mediul rural, nefumător, prezintă antecedente de expuneri la factori de mediu și ocupaționali (muncitor la stația feroviară, acasă – contact cu fânul), lipsa afecțiunilor pulmonare printre membrii familiei. Acuze: dispnee la efort fizic moderat (MRC 2), tuse uscată persistentă, periodic în accese chinuitoare, disfonie, fatigabilitate.

Depistat la un control profilactic radiografic (*figura 1A*), 14 luni anterior actualiei adresări (12 martie 2010) fiind asimptomatic, dar la un interogatoriu mai insistent remarcă tusea uscată pe care o atribuia unei răceli. În spitalul raional s-a stabilit diagnosticul de



pneumonie bilaterală și a fost administrat tratament parenteral cu cefazolină 3,0 g/zi pe parcursul a 10 zile. Radiologic nu se atestă ameliorare după tratamentul administrat (*figura 1B*).

Rezultatele investigațiilor paraclinice efectuate (23.10.2011): *hemograma* în limite normale; *spirometria* – sindrom obstructiv (*FVC* 78%, *FEV1* 68%, *IT* 73%, *FEV<sub>25-75</sub>* 58%); *fibrobronhoscopie* (fără *LBA* și *biopsie transbronșică*) – secreții seroase-purulente prioritar din dreapta, mucoasa roz-palidă, lobarele permeabile, rigiditatea absentă. Sputa BAAR negativă (4 probe), colectată pentru aprecierea *M. tuberculosis* prin metoda culturală. A fost stabilit diagnosticul de tuberculoză pulmonară infiltrativă, BAAR negativă (fapt susținut de localizarea leziunilor pulmonare preponderent în câmpurile pulmonare superioare), motiv pentru care este internat pe parcursul a două luni și

urmează tratament antituberculos (H/R, Z, S, E). Pe parcursul spitalizării nu a prezentat acuze și rezultatele investigațiilor paraclinice nu s-au modificat.

Leziunile imagistice pe radiografia toracelui repetată la finele tratamentului (*figura 2*) sunt similare cu cele de pe radiogramele precedente, iar însămânțarea sputei nu a confirmat creșterea *M. tuberculosis*, ceea ce a indicat HRCT pulmonară (*figura 3*).

Datele obținute au fost interpretate în mod eronat de către imagist ca pattern imagistic caracteristic fibrozei pulmonare idiopatice (opacitățile „sticlă mată” și septurile interlobulare îngroșate fiind apreciate ca imagine „în figure de miere”).

Microradiografia toracelui (*figura 4A*) efectuată 2 ani anterior (2008) – fără leziuni patologice, dispneea ușor exprimată, lipsa hipocratismului digital, SaO<sub>2</sub> 95%, lipsa modificărilor restrictive, localizarea lezi-



A



B

Figura 1. A – radiografia cutiei toracice efectuată pentru control profilactic (12.III.2010) evidențiază prezența sindromului de condensare pulmonară bilateral, mult mai exprimat pe dreapta (opacități de intensitate subcostală, neomogene în câmpul pulmonar superior și mediu pe dreapta și inferior pe stânga); B – radiografia efectuată la 10 zile de tratament antibacterian atestă persistența leziunilor imagistice preexistente, cu o ușoară extindere și spre câmpul pulmonar inferior pe dreapta.



Figura 2. Radiografia toracelui (incidență posteroanterioră și laterală dreaptă) efectuată după administrarea tratamentului antituberculos pe parcursul a 2 luni atestă lipsa resorbției consolidărilor pulmonare, dar și lipsa extinderii leziunilor și absența semnelor de destrucție pulmonară.



unilor preponderent în câmpurile pulmonare superioare erau argumente în defavoarea diagnosticului de fibroză pulmonară idiopatică. A fost stabilit diagnosticul de pneumonie prin hipersensibilizare, evoluție cronică (luând în considerație expunerea prelungită la fân) și inițiat tratament cu prednisolon 30 mg/zi.

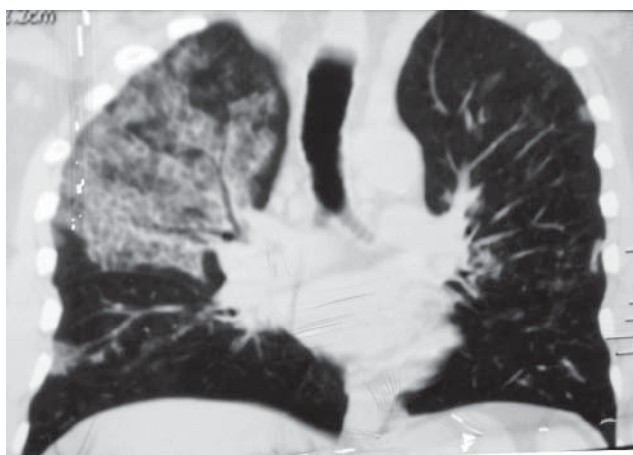
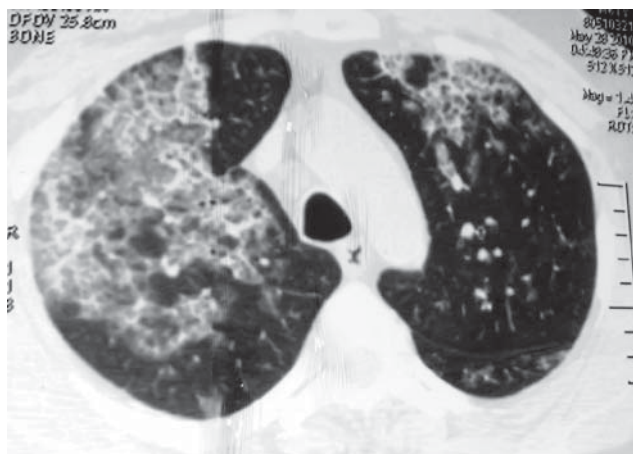
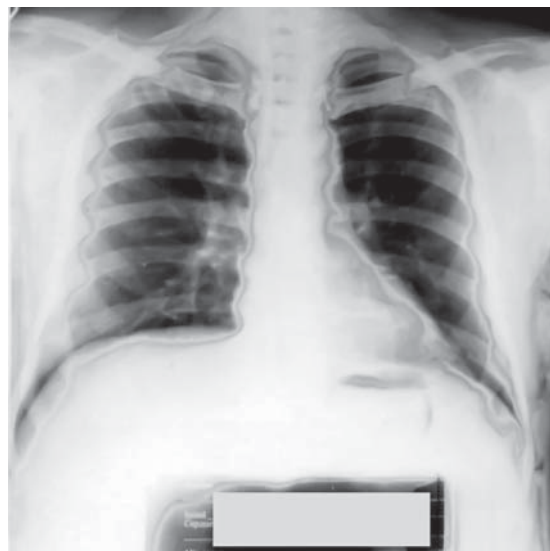


Figura 3. HRCT pulmonară prezintă arii extinse ( $S_{1-3}$ ,  $S_{10}$  pe dreapta,  $S_3$ ,  $S_5$  subpleural pe stânga) de opacități tip „sticlă mată” și îngroșarea septurilor interlobulare și intralobulare, frecvent de formă poligonală – aspect comparat cu “piatră de pavaj” („crazy paving”), pe alocuri arii de condensare pulmonară cu bronhogramă aerică. Zonele afectate, având o distribuție maculară, sunt clar delimitate de ariile cu țesut pulmonar intact.

Pacientul s-a adresat în clinica noastră peste 14 luni de la momentul depistării leziunilor pulmonare. La examenul fizic am remarcat acrocianoză; în pulmonii murmur vezicular, crepitații sonore anterior subclavicular pe dreapta, raluri ronflante sibilante multiple difuz bilateral D>S;  $SpO_2$  în repaus 93-94%; FCC 76/min.; TA 140/90 mmHg.



A



B

Figura 4. A – microradiografia cutiei toracice efectuată 2 ani anterior (02.2008) vizualizează câmpurile pulmonare transparente (menționăm prezența artefactelor de peliculă, din cauza păstrării incorecte); B – la radiografia toracelui, efectuată peste 6 luni de tratament steroidian, atestăm persistența aceluiași leziuni pulmonare.

Analizând datele anamnestice, clinice în corelație cu arhiva radiologică și în special imaginile de la HRCT pulmonar (figura 3), am suspectat proteinoza alveolară pulmonară. Suplimentar au fost efectuate spirometria și bodypletismografia, care au constatat modificări atât obstructive, cât și restrictive, mai exprimate față de examenele anterioare ( $FVC$  69%,  $FEV_1$  63%,  $FEV_1$  % $FVC$  73%,  $FEV_{25-75}$  32%,  $R_{101}$  140%,  $RV$  123%,  $TLC$  92%). Capacitatea de difuziune ușor diminuată (DLCO 74%), PCR majorată (de 10 ori față de valoarea normală), LDH 523 u/l ( $N < 480$ ). Pentru confirmarea diagnosticului s-a efectuat FBS

cu lavaj bronhoalveolar și biopsie transbronșică. Lichidul obținut avea un aspect lăptos, iar citologia a pus în evidență particule lipoproteice PAS pozitive (figura 5). Nu s-a reușit obținerea țesutului pulmonar

prin biopsie transbronșică, dar pacientul după biopsie a dezvoltat pneumotorax (figura 6), care s-a rezolvat după drenarea cavității pleurale (figura 7A).

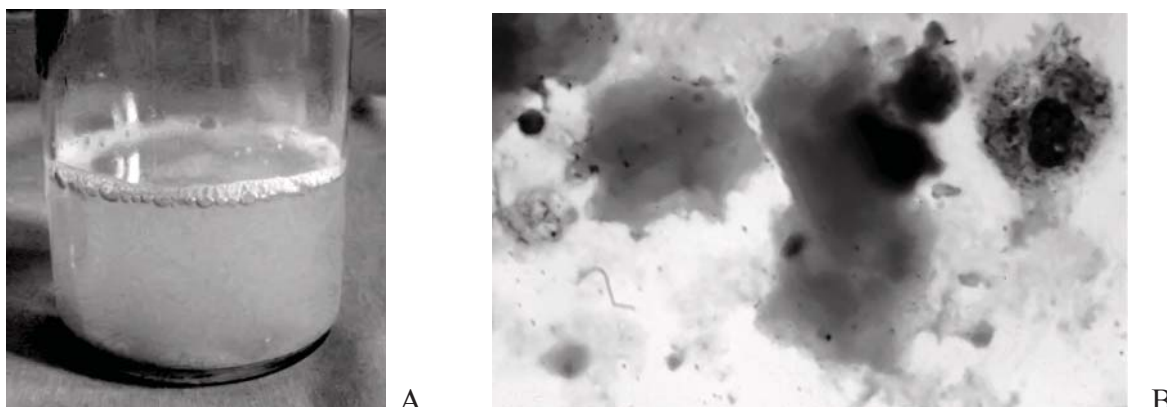


Figura 5. A – lichidul aspirat prin lavaj bronhoalveolar se prezintă opalescent (aspect lăptos), cu un precipitat la fundul vasului; B – citologia LBA: sediment aparent „murdar” din detrit celular (pozitiv prin colorația acid-Schiff-PAS) cu un macrofag spumos (săgeată).

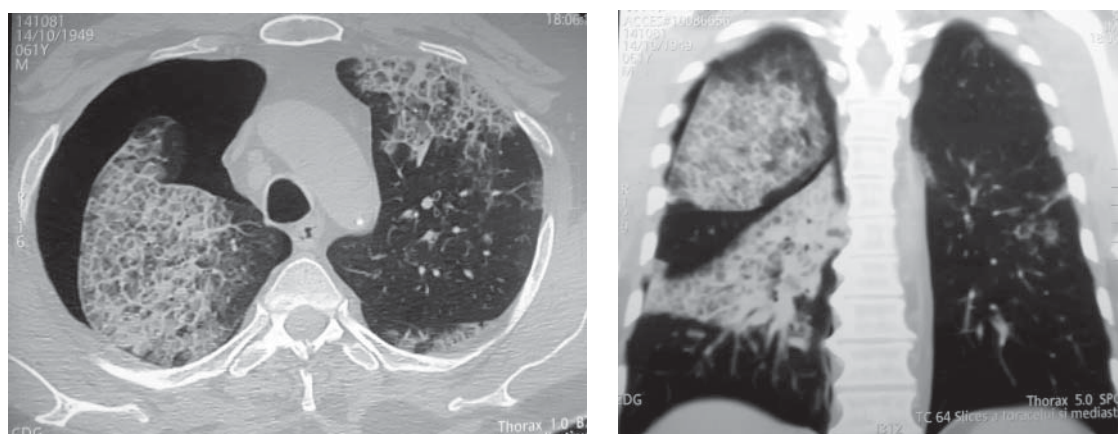


Figura 6. HRCT pulmonară, efectuată peste un an de la prima (4.V.2011), prezintă extinderea ariilor cu leziuni pulmonare tip “piatră de pavaj” atât pe dreapta, cât și pe stânga, pneumotorax pe dreapta. Remarcăm colabare parțială a plămânului drept din cauza condensării extinse a acestuia.

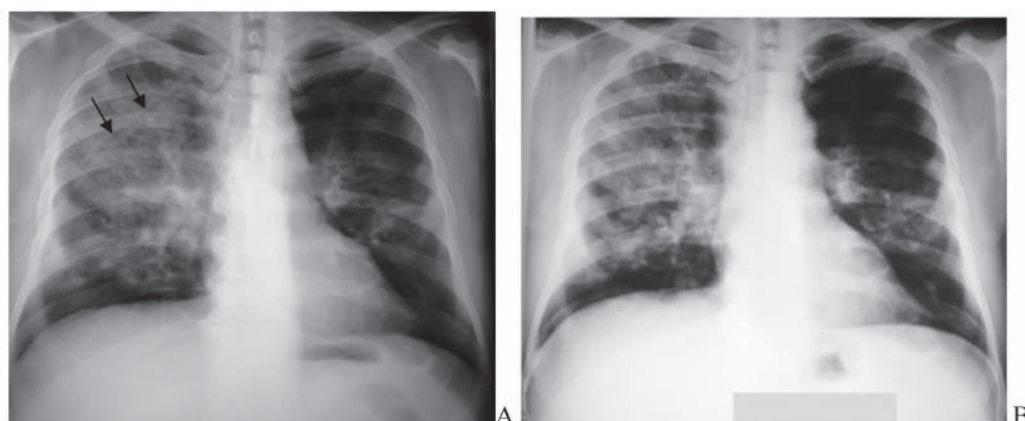


Figura 7. A – radiografia toracelui efectuată după drenarea cavității pleurale (5.V.2011) denotă rezolvarea pneumotoraxului pe dreapta (drenul aplicat – săgeți; B – la radiografia toracelui efectuată peste 2 luni atestăm persistența aceluiași leziuni pulmonare, deși clinic prezenta o agravare a simptomatologiei.

Pacientul s-a prezentat la control peste 2, 5 luni de la externare, din cauza agravării stării cu tuse persistentă chinuitoare, cu expectorații seromucoase, uneori purulente, dispnee (MRC 4), ortopnee nocturnă, astenie pronunțată. Obiectiv acrocianoză, crepitații sonore pe toată aria pulmonară dreaptă, interscapular pe stânga, raluri sibilante și ronflante multiple difuz bilateral, FR 24/min., SaO<sub>2</sub> 92%. Radiografic erau prezente aceleași leziuni imagistice, fără extindere în alte zone, comparativ cu radiografia efectuată 2,5 luni anterior (figura 7). A fost indicată efectuarea lavajului pulmonar total.

**Discuții.** Proteinoza alveolară pulmonară cuprinde un grup heterogen de afecțiuni (variate în funcție de etiologie, patogenie, evoluție clinică, opțiuni terapeutice), care afectează producerea surfactantului sau clearance-ul acestuia. Nomenclatura PAP a fost confundată pe parcursul mai multor decenii, actualmente însă sunt recunoscute trei variante:

- **PAP autoimună** (numită și idiopatică, primară, dobândită), determinată de clearance-ul defectuos al surfactantului cauzat de întreruperea semnalizării factorului de stimulare al coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) sau de mutații la nivelul lanțului  $\alpha$  sau  $\beta$  al receptorilor GM-CSF;

- **PAP secundară**, determinată de prezența altei boli, care se asociază cu reducerea numărului sau funcției macrofagelor alveolare (hemoblastoze, sindroame mielodisplastice, infecții cronice, intoleranță proteică lizinizică, sindroame inhalatorii toxice, mielosupresie farmacologică);

- **PAP congenitală**, determinată de alterarea producerii surfactantului cauzată de mutații la nivelul genelor SP-B și SP-C sau al proteinei transportatoare de lipide ABCA3 [2–6].

Având o incidență anuală estimată la 0,36 cazuri și prevalență de 1-3,7 cazuri la 1 mln. populație, este dificil ca fiecare clinician sau centru medical să acumuleze experiență semnificativă în această boală, astfel că raportarea cazurilor unice sau a seriilor cu un număr mic de pacienți reprezintă 75% din totalitatea cazurilor de proteinoză alveolară pulmonară descrise [3,7].

Pentru mai mult de cinci decenii de la descrierea inițială a acestui sindrom patogenia a fost necunoscută. În ultima decadă, în urma unor studii clinice și de translație, a fost identificat rolul critic al factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage în homeostazia surfactantului, în protecția pulmonară a gazdei, în imunitatea înăscută și în patogenia bolilor inflamatorii și autoimune. GM-CSF este necesar pentru diferențierea terminală a macrofagelor alveolare în pulmoni și pentru reglarea capacității funcționale a neutrofilelor circulante [3, 5].

PAP autoimună este cea mai frecvent întâlnită variantă (90%), urmată de PAP secundară (8-9%) și PAP congenitală – sub 1% [8]. Conform analizei a 410 cazuri publicate anterior, durata medie de la apariția simptomelor până la stabilirea diagnosticului a fost de 7 luni [3]. În cazul descris durata până la stabilirea diagnosticului a fost de 14 luni, fapt determinat de nerespectarea algoritmilor de diagnostic în cazul proceselor diseminate pulmonare, precum și de lipsa experienței cu patologii pulmonare rare. PAP autoimună este de două ori mai frecventă la bărbați cu vârstă cuprinsă între 30 și 60 de ani. Mai des depistată la fumători și la cei cu expuneri la diverse noxe pulmonare, PAP este descrisă și la persoane fără deprinderi vicioase sau noxe profesionale [8].

PAP autoimună va fi suspectată la un adult anterior sănătos, care prezintă dispnee progresivă debutată insidios și infiltrate pulmonare difuze bilaterale la radiografia toracelui, sugestive pentru edem pulmonar, dar fără semne de insuficiență cardiacă stângă. Într-un studiu pe un lot mare de pacienți, dintre care 223 erau cu PAP autoimună, 1/3 erau asimptomatici și au fost depistați la un control radiografic profilactic [8], similar cazului prezentat din clinica noastră. Ocazional leziunile radiografice sunt asimetrice și foarte rar pot fi unilaterale. În ambele cazuri observate de noi erau prezente leziuni asimetrice D>S. Leziunile imagistice la un pacient cu PAP autoimună sunt frecvent disproporțional de grave și extinse, comparativ cu manifestările clinice ale pacientului. Foarte frecvent PAP este eronat diagnosticată ca pneumonie, care nu se rezolvă în pofida multiplelor cure de antibioterapie, fapt remarcat și în cazul nostru, inclusiv tratament antituberculos (Republica Moldova fiind o țară cu o incidență sporită a tuberculozei).

Examenul fizic poate evidenția crepitație fină sau lipsa modificărilor patologice. Testele funcționale pulmonare determină reducerea volumelor pulmonare, deși la un număr important de pacienți cu un grad sever de afectare rămân în limitele normei, spre deosebire de capacitatea de difuziune, care este redusă proporțional cu severitatea bolii.

Diagnosticul poate fi suspectat în baza imaginii obținute la HRCT pulmonară prin prezența opacităților „în sticlă mată” (strict delimitate de țesutul normal) și a septurilor interlobulare îngroșate, realizând patternul imagistic tip „piatră de pavaj”. Nu sunt descrise predilecții lobare sau zonale pentru leziunile pulmonare. Examenul prin bronhoscopie nu evidențiază modificări tipice, dar lavajul bronhoalveolar este unul dintre elementele-cheie în stabilirea diagnosticului. Lichidul aspirat are un aspect lăptos, opalescent, cu un sediment dens. Citologic se determină un sediment aparent „murdar”, cu macrofage spumoase de



dimensiuni mari, pozitive prin colorația PAS. Inițial majoritatea cazurilor erau diagnosticate prin biopsie pulmonară deschisă și această metodă era recomandată ca standard de aur pentru diagnostic (deși erau și rezultate fals negative). Actualmente biopsia pulmonară este mult mai rar utilizată ca metodă de diagnostic, deoarece în 75% din cazurile clinic suspecte diagnosticul PAP poate fi confirmat în baza aspectului lăptos al lichidului obținut prin lavaj bronhoalveolar.

La examenul histologic al țesutului pulmonar (obținut prin biopsie transbronșică sau biopsie deschisă) se remarcă alveolele bine delimitate, umplute cu material eozinofilic (periodic acid-Schiff-PAS pozitiv) și macrofage spumoase. Prin colorații speciale se exclude infecția pulmonară (fungi, micobacterii etc.).

Modalitatea stabilirii diagnosticului PAP autoimune s-a schimbat radical după introducerea recentă a unui test simplu ce determină nivelul seric sporit al autoanticorpilor GM-CSF la acești pacienți [4, 9].

PAP secundară va fi suspectată la pacienții tratați pentru una dintre condițiile asociate cu PAP, care dezvoltă semne radiologice tipice pentru PAP și insuficiență respiratorie. Un nivel înal de suspiciune clinică este un punct important pentru diagnosticul diferențial al PAP cu pneumonia, care este o complicație frecventă la bolnavii cu hemoblastoze și cu neutropenie. HRCT pulmonară poate evidenția aspectul imagistic tipic de „piatră de pavaj”, dar studiile recente sugerează că în PAP secundară predomină un pattern mai omogen, cu opacități tip „sticlă mată”. Un studiu efectuat pe 42 de pacienți cu PAP (21 autoimună și 21 secundară), analizând aspectul imagistic determinat la HRCT, a evidențiat că distribuția maculară a opacităților tip „sticlă mată”, cu implicarea primară a zonelor subpleurale, aspectul tip „piatră de pavaj”, implicarea preponderentă a lobilor inferiori sunt mai frecvente în PAP autoimună [10]. În PAP secundară testele serologice pentru autoanticorpi GM-CSF sunt negative.

Evoluția PAP este influențată semnificativ de tratamentul administrat. Implementarea lavajului pulmonar complet a schimbat radical evoluția PAP prin reducerea esențială a ratei de deces – 95% din pacienți prezintă un răspuns pozitiv, deși o mare parte dintre aceștia pot avea recidive sau rezolvare parțială. Administrarea GM-CSF subcutanat sau inhalator (pentru PAP autoimună) este considerată o alternativă atractivă a lavajului pulmonar complet, dar ea a fost insuficient testată. Plasmafereza în scopul reducerii nivelului autoanticorpilor GM-CSF a fost aplicată în mai multe studii, dar eficacitatea metodei nu a fost dovedită [11]. Decesul mai frecvent este determinat de insuficiența respiratorie progresivă sau de asocierea

infecțiilor pulmonare severe (micobacterii, pneumocistă) din cauza funcției periclitare a macrofagelor.

#### Bibliografie selectivă

1. Rosen S., Castleman B., Liebow A. *Pulmonary alveolar proteinosis*. In: N. Engl. J. Med., 1958, vol. 258, p. 1123-1142.
2. Uchida K., Beck D., Yamamoto T., et al. *GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis*. In: N. Engl. J. Med., 2007, vol. 356, p. 567-579.
3. Seymour J., Presneill J. *Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, vol. 166, p. 215-235.
4. Seymour J., Doyle I., Nakata K., et al. *Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis*. In: Thorax, 2003, vol. 58, p. 252-257.
5. Trapnell B., Uchida K. *Pulmonary alveolar proteinosis*. In: *European Respiratory Society Monograph*, 2009, vol. 46, p. 208-224.
6. Martinez-Moczygemba M., Doan M., Elidemir O., et al. *Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFR alpha gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1*. In: J. Exp. Med., 2008, vol. 205, p. 2711-2716.
7. Ben-Dov I., Kishinevski Y., Roznman J., et al. *Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering*. In: Isr. Med. Assoc. J., 1999, vol. 1, p. 75-78.
8. Inoue Y., Trapnell B., Tazawa R., et al. *Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008, vol. 177, p. 752-762.
9. Bonfield T., et al. *Autoantibodies against granulocyte macrophage colonystimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis*. In: Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2002, vol. 27, p. 481-486.
10. Ishii H., Trapnell B., Tazawa R., et al. *Comparative study of High-Resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis*. In: Chest., 2009, vol. 136, p. 1348-1355.
11. Luisetti M., Rodi G., Perotti C., et al. *Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis*. In: Eur. Respir. J., 2009, vol. 33, p. 1220-1222.

#### Rezumat

Proteinoza alveolară pulmonară este un sindrom clinic rar, descris pentru prima dată în 1958, caracterizat prin acumularea excesivă de surfactant în alveole și în căile aeriene terminale. În literatură sunt descrise aproximativ 410 cazuri. Prezentăm cazul unui bărbat de 62 de ani, diagnosticat cu proteinoză alveolară pulmonară, primul pacient înregistrat în Republica Moldova.

#### Summary

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare clinical syndrome that was first described in 1958, characterized



by the abnormal accumulation of surfactant-like material within the alveolar spaces and distal bronchioles. Near 410 cases were described in the literature. We present a case of a 62-year-old man diagnosed with pulmonary alveolar proteinosis, the first patient registered in Republic of Moldova.

### Резюме

Альвеолярный протеиноз лёгких, редкий клинический синдром, впервые описанный в 1958 году, характеризуется избыточным накоплением сурфактанта в альвеолах и мелких дыхательных путях. В литературе описаны около 410 случаев. Представляем клинический случай мужчины (62 года) с диагнозом альвеолярный протеиноз лёгких, первый зарегистрированный случай в Молдове.

## SINDROMUL LÖFGREN – O FORMĂ ACUTĂ A SARCOIDOZEI

*Victor Botnaru*<sup>1</sup>, dr. hab. în med.,  
prof. univ., *Diana Calaraș*<sup>1</sup>, doctorandă,  
*Oxana Munteanu*<sup>1</sup>, dr. în med., asist. univ.,  
*Zinaida Luchian*<sup>2</sup>, medic-ftiziopulmonolog

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopulmonologie  
„Chiril Draganiuc”

**Introducere.** Sarcoidoza este o boală inflamatorie cronică multisistemică de etiologie neclară, care afectează preponderent adulții tineri cu vârsta între 20 și 40 de ani [1]. Pulmonii sunt implicați în cca 90% cazuri, destul de frecvent fiind afectați și ochii, pielea, ficatul și ganglionii limfatici [2].

Indicele maxim de prevalență a sarcoidozei a fost observat în țările Europei de Nord (în Suedia este de 64 cazuri la 100 000 populație) [3]. În România se apreciază că prevalența ar fi în jur de 40 la 100 000 [4]. În Republica Moldova sunt puține date statistice referitoare la incidența și prevalența sarcoidozei. Din cauza rarității acestei boli, dar și a incidenței înalte a tuberculozei în țară, multe cazuri de sarcoidoză sunt greșit diagnosticate ca fiind de tuberculoză.

Începutul istoriei sarcoidozei datează cu anul 1899, când pentru prima dată dermatologul norvegian Caesar Boeck a descris nodulii cutanați caracterizați prin prezența focarelor compacte, bine delimitate, compuse din „celule epiteliale cu nucleu mare pale și câteva celule gigantice”, numindu-le *sarcoide cutanate benigne*, pentru că definiția de mai sus amintea sarcomul [5].

Există două sindroame eponime asociate sarcoidozei: *sindromul Heerfordt* (triada simptomelor: uveită, mărirea în volum a glandei parotide și pareza de nerv facial), descris de către oftalmologul C. F. Heerfordt în 1909, și *sindromul Löfgren* – o formă acută a sarcoidozei caracterizată de prezența eritemului nodos, a limfadenopatiei hilare bilaterale, însoțite de artrită sau artralgie [6]. Această triadă de simptome a fost pentru prima dată însumată într-un sindrom de către Sven Löfgren în 1953 [7, 8]. Spre deosebire de sarcoidoză, care este o patologie cronică ce necesită tratament de lungă durată, sindromul Löfgren este o formă acută a sarcoidozei și are un pronostic favorabil.

Este prezentat un caz clinic cu sindrom Löfgren, sunt comparate caracteristicile clinice ale sarcoidozei și ale sindromului Löfgren; sunt trecute în revistă diagnosticul și tratamentul acestei entități nozologice rare.

**Caz clinic.** O pacientă de 30 de ani, fostă fumătoare 6 ani/pachet, anterior sănătoasă, relatează debutul bolii cu odinofagie, secreții nazale, tuse cu expectorație mucopurulentă, astenie generală, transpirații abundente, febră până la 38°C. Pacienta considerând starea sa datorată unei infecții, ia de sine stătător ceftriaxon 1g x 2 ori i/v timp de 6 zile. Din cauza ineficienței acestui tratament, se adresează medicului de familie care, suspectând o pneumonie, îi indică efectuarea radiografiei toracice.



Figura 1. Radiografie toracică posteroanterioră la debutul bolii. Limfadenopatie hilară bilateral (ganglionii limfatici se prezintă ca niște opacități în vecinătatea hilului cu contur ciclic) și paratraheală pe dreapta. Accentuarea desenului pulmonar în câmpurile pulmonare inferioare.



Figura 2. Radiografie toracică posteroanterioară la 6 luni de la debutul bolii. Aspect normal.

Radiografia toracică (figura 1) evidențiază limfadenopatie hilară bilaterală, accentuarea desenului pulmonar în câmpurile pulmonare inferioare. În aceste condiții, medicul de familie solicită consultul ftiziopulmonologului.

La cabinetul specialistului pacienta apare la cca o săptămână de la debutul bolii, când la simptomele enumerate mai sus s-au asociat osalgiile, artralgiile violente în articulațiile coxofemorale, genunchilor, coatelor, au apărut erupții cutanate, pe fundal de subfebrilitate persistentă. La examenul fizic, pe ambele gambe s-au observat erupții eritematoase, dureroase la palpare, edeme la gambe, mai pronunțat perimaleolar. Adenopatie periferică nu s-a depistat. Hemoleucograma nu a pus în evidență vreo anormalitate, cu excepția VSH majorat (VSH=49 mm/h). Testele biochimice sangvine (ureea, creatinina, glicemia, lactatdehidrogenaza, antistreptolizina O, proteina C reactivă, factorul reumatoid, acidul uric, calciul seric)

erau în limitele normei. Examenul sputei la BAAR – negativ; intradermoreacția la tuberculină – negativă.

Tomografia computerizată pulmonară de rezoluție înaltă (figura 3) evidențiază în S1 pe stânga și în S5 pe dreapta, interstițial și subpleural multiple focare micronodulare, cu îngroșarea septurilor interlobulare, cu semne de confluere și modificările desenului pulmonar de tip „sticlă mată”. În mediastin bilateral și peribronhovascular se determină multipli ganglioni limfatici măriți până la 21 mm.

Pentru determinarea naturii infiltratelor pulmonare, s-a indicat efectuarea fibrobronhoscopiei pentru biopsie transbronșică. S-a depistat un infiltrat limfocitar cu început de transformare epitelioidă, sugestiv pentru un proces granulomatos. Concomitent, pentru determinarea caracterului erupțiilor cutanate pe gambe se decide efectuarea biopsiei cutanate care, pe lângă vasculita infiltrativ-productivă (proliferarea endoteliului, infiltrarea peretelui vascular și perivascular cu leucocite, limfocite și histiocite caracteristice pentru eritemul nodos), în unele infiltrate a evidențiat un început de transformare epitelioidă.

Sumând datele clinice, de laborator și imagistice, pacientei cu poliartralgi, eritem nodos și limfadenopatie hilară i s-a stabilit diagnosticul de sindrom Löfgren. Din cauza severității artritei, s-a instituit tratament cu 30 mg prednisolon, doza căruia ulterior a fost treptat micșorată până la anulare. Eritemul nodos și artralgiile s-au diminuat după 1-2 săptămâni de tratament. Radiografia toracică (figura 2) la 6 luni de la debut este absolut normală.

**Discuții.** Simptomele care definesc sindromul Löfgren au fost inițial descrise de Sven Löfgren în 1953, într-o serie de 113 cazuri [7]: asocierea eritemului nodos cu limfadenopatia hilară bilaterală și artralgiile sau artrite. Atunci au fost recunoscute pentru

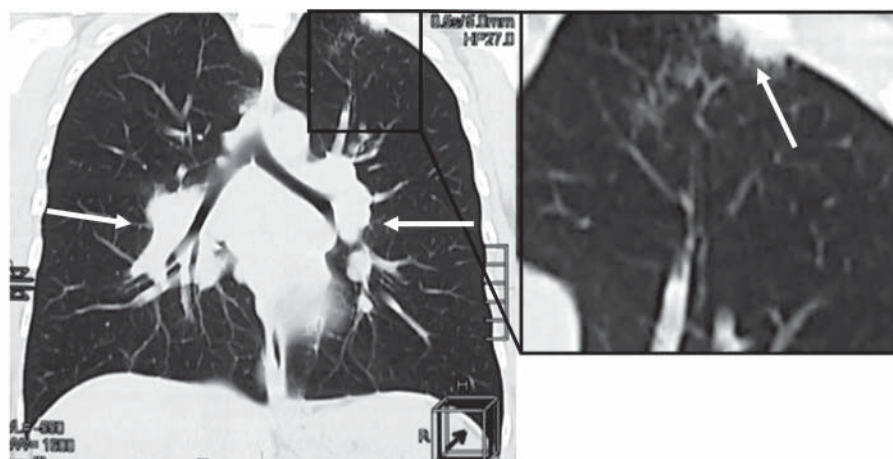


Figura 3. Imagine de la HRCT, secțiune frontală. Focare micronodulare cu tendință spre confluere în S1 pe stânga subpleural, circumscrise de o zonă de “sticlă mată”. Limfadenopatie hilară și peribronhovasculară bilateral.

prima dată ca o formă de evoluție acută a sarcoidozei.

Diagnosticul de sarcoidoză este în mod uzual stabilit în baza datelor clinice și radiologice coroborate cu datele histologice. Semnele și simptomele clinice sunt nespecifice și includ astenie, stare de rău general, pierdere ponderală și, mai puțin frecvent, febră. Sarcoidoza, în mod caracteristic, se prezintă radiologic cu adenopatie hilară bilaterală și opacități de tip reticulo-nodular în câmpurile pulmonare [9]. Spre deosebire de alte cauze de limfadenopatie hilară, cea din sarcoidoză este în mod tipic bilaterală și simetrică. Mai mult ca atât, adenopatia hilară este frecvent asociată cu mărirea ganglionilor limfatici mediastinali depistată pe secțiunile TC, în special cuprinzând grupurile de noduli paratraheali pe dreapta și subaortali. Totodată, adenopatia mediastinală fără implicare hilară este rară [10]. Pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Löfgren sunt suficiente 2 din 3 caracteristici clinice, care definesc sindromul: eritemul nodos, adenopatia hilară și artralgiile sau artrita. Ultimele simptome pot lipsi.

Este foarte discutată necesitatea biopsării țesuturilor afectate, în vederea obținerii confirmării morfologice (granuloame necazeficante) în prezența sindromului Löfgren clasic sau a sarcoidozei. Unii autori consideră biopsia ca pe o metodă sigură de diagnosticare a sarcoidozei și recomandă utilizarea ei pentru stabilirea diagnosticului [11]. Alții remarcă faptul că prezența adenopatiei, în asociere cu alte semne caracteristice sarcoidozei, are o valoare predictivă de 99,95% pentru stabilirea diagnosticului. Acești autori consideră că biopsia reprezintă un risc nejustificat pentru pacient și, deci, nu e necesară [12]. În situația noastră, confirmarea morfologică a fost efectuată atât din piele, cât și din țesut pulmonar, după o investigație amplă clinică și imagistică.

Circa 35% din cazurile de sarcoidoză sunt reprezentate de sindromul Löfgren [13]. Mana și coautorii, care au raportat o serie de 186 cazuri cu sindrom Löfgren, pun în evidență următoarele simptome clinice la acești pacienți: artralgie – 68% cazuri, febră – 38%, tuse sau dispnee – 135 cazuri, leziuni cutanate granulomatoase – 13%, artrită – 13%, hepatomegalie – 6%, simptome oculare – 5%, adenopatie periferică – 4%, splenomegalie – 2%, hipercalcemie – 2% [6]. Pacienta noastră a avut simptome articulare, cutanate și respiratorii.

Majoritatea bolnavilor cu sindrom Löfgren au rezoluție completă a simptomelor. Mai mult ca atât, acest sindrom, deși este o formă clinică cu evoluție mai agresivă, comportă un prognostic favorabil, spre deosebire de sarcoidoză, ce necesită tratament de durată. În seria de cazuri a lui Löfgren, 91,9% pacienți

au atins rezoluție completă a adenopatiei hilare și infiltratelor pulmonare, dacă erau prezente, în 2 ani [8]. Mana și colegii au relatat doar 8 % cazuri de pacienți cu boală activă la 2 ani de la debut [6]. În cercetarea lui Visser et al., toți pacienții cu artrită acută din sarcoidoză au atins remisiunea în 3 luni [14]. În cazul nostru, artralgiile au dispărut deja la a doua săptămână de tratament.

Cunoașterea triadei de simptome enumerate mai sus facilitează stabilirea diagnosticului, însă clinicianul trebuie să fie vigilent, pentru a exclude alte cauze de apariție a adenopatiei și a eritemului nodos. Astfel, sarcoidoza nu e nici pe departe unica patologie caracterizată de adenopatie hilară. În acest caz diagnosticele de alternativă ar putea fi: infecțiile fungice (histoplasmoza, coccidiomicoza – rare la noi în țară), limfomul, carcinomul bronhogenic și tuberculoza – foarte răspândită în R. Moldova [15]. De asemenea, eritemul nodos poate avea și alte cauze, așa cum sunt reprezentate în tabelul 1 [16].

Tabelul 1

**Diagnosticul diferențial al eritemului nodos**

<i>Etiologie</i>	<i>Cazuri %</i>
Idiopatică	34
Sarcoidoză/sindrom Löfgren	22
Infecții de tract respirator superior (virale)	20
Faringite streptococice (din grupul A β-hemolitic)	7
Tuberculoză	5
Medicamente (peniciline, contraceptive orale etc.)	3
Alte cauze (boala inflamatorie a intestinului, sindrom Behcet, sindrom Sweet, malignități)	9

Notă: Date prezentate de García-Porrúa și coautorii.

Totodată, simptomele articulare ale pacienților ar putea fi eronat interpretate ca fiind datorate artritei reumatoide, unei artrite virale sau reactive. Tratamentul, la majoritatea pacienților cu sindrom Löfgren poate fi realizat cu ajutorul repausului la pat pe termen scurt și o cură de AINS. Bolnavii cu simptome mai severe, cum ar fi implicarea parenchimului pulmonar, leziuni cutanate granulomatoase, hipercalcemie și artrite sau artralgiile severe, vor beneficia de tratament cu corticosteroizi [6,13,17].

**Concluzie.** Sindromul Löfgren este recunoscut ca o combinație între eritemul nodos, adenopatia hilară bilaterală și, de obicei, artita sau artralgia, deși pot coexista și alte simptome. Este considerată ca o variantă acută, autolimitantă a sarcoidozei, însă diferențierea dintre aceste două entități este importantă, considerând abordarea terapeutică distinctă și prognosticul diferit. În plan de diagnostic, de cele mai dese ori,



recunoaşterea triadei de simptome, în lipsa datelor sugestive pentru infecţia specifică sau pentru o patologie oncologică, este suficientă, confirmarea histologică fiind destinată doar pentru cazurile atipice. AINS sunt medicamentele de primă intenţie. Corticosteroizii sunt predestinaţi pentru cazurile cu evoluţie severă. Pronosticul pacienţilor cu sindrom Löfgren este excelent, cu un grad înalt de remitere şi rate joase de recurenţe faţă de cei cu sarcoidoză.

Cunoaşterea acestui sindrom de către clinicianul de aproape orice specialitate este importantă pentru diagnosticul şi tratamentul acestei boli rare, dar potenţial curabile.

#### Bibliografie selectivă

1. Baughman R.P., Lower E.E., du Bois R.M. *Sarcoidosis*. In: Lancet 2003, 361, p. 1111-1118.
2. Costabel U., Hunninghake G.W. *ATS/ERS/WA-SOG statement on sarcoidosis*. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999, 160 (2), p. 736-755.
3. Pietinalho A., Hiraga Y., Hosoda Y., et al. *The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study*. In: Sarcoidosis, 1995, 12, p. 61-67.
4. Miron Alexandru Bogdan. *Pneumologi*. Editura universitară „Carol Davila”, Bucureşti, 2008.
5. Boeck C. *Multiple benign sarcoid of the skin*. In: J. Cutan. Genitourin. Dis., 1899, 17, p. 543-550.
6. Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A. et al. *Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients*. In: Am. J. Med. 1999, 107, p. 240-245.
7. Löfgren S. *Primary pulmonary sarcoidosis: early signs and symptoms*. In: Acta Med. Scand. 1953, 145, p.424-431.
8. Löfgren S. *Primary pulmonary sarcoidosis: clinical course and prognosis*. In: Acta Med. Scand. 1953, 145, p.465-474.
9. Müller N.L., Kullnig P., Miller R.R. *The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients*. In: Am. J. Roentgenol., 1989, 152, p. 1179-1182.
10. Hamper U.M., Fishman E.K., Khouri N.F. et al. *Typical and atypical CT manifestations of pulmonary sarcoidosis*. In: J. Comput Assist. Tomogr. 1986, 10, p. 928-936.
11. Tambouret R., Geisinger K.R., Powers C.N. et al. *The clinical application and cost analysis of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of mass lesions in sarcoidosis*. Chest. 2000,117, p. 1004-1011.
12. Reich J.M., Brouns M.C., O'Connor E.A., et al. *Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis a risk/benefit, cost/benefit analysis*. Chest. 1998, 113, p. 147-53.
13. Moore A.L. *Löfgren's syndrome and Arthritis*. J. Fam. Pract. 1981, 12, p. 1071-1072.
14. Visser H., Vos K., Zanelli E. et al. *Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors*. Ann. Rheum. Dis. 2002, 61, p.499-504.
15. Goroll A.H., Mulley A.G., editors. *Primary care medicine: office evaluation and management of the adult patient*. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000.
16. García-Porrúa C., González-Gay M.A., Vázquez-Caruncho M. et al. *Erythema nodosum. Etiologic and predictive factors in a defined population*. Arthritis Rheum. 2000, 43, p.584-592.
17. Hebel J.L., Snider R.L., Mitchell D. *Löfgren syndrome*. Cutis. 1993, 52, p. 223-224.

#### Rezumat

Sindromul Löfgren este o formă acută a sarcoidozei, caracterizată de triada de simptome compusă din eritemul nodos, adenopatia hilară bilaterală şi artralgiile sau artrite. Acest articol descrie cazul clinic al unui pacient cu sindrom Löfgren. Sunt comparate caracteristicile clinice ale sarcoidozei şi sindromului Löfgren, precum şi sunt prezentate date de literatură privind diagnosticul şi tratamentul acestuia.

#### Summary

Löfgren's syndrome is an acute variant of sarcoidosis, characterized by the triad of erythema nodosum, bilateral hilar adenopathy, and arthritis or arthralgias. This article describes the clinical course of a patient with Löfgren's syndrome. The clinical features of sarcoidosis and Löfgren's syndrome are compared, and the diagnosis and treatment of this pathology are reviewed.

#### Резюме

Синдром Лефгрена является острым вариантом саркоидоза, характеризующийся триадой симптомов: узловатая эритема, двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия и артрит или артралгии. В этой статье описывается клинический случай пациента с синдромом Лефгрена, сравниваются клинические признаки саркоидоза и синдрома Лефгрена, а так же представляются литературные данные относящиеся к диагностике и лечению этой патологии.



## CARDIOLOGIE

CUM SUNT INFLUENȚATE DE  
CONSUMUL DE ALCOOL RISCURILE  
CARDIOVASCULARE  
ÎN SINDROMUL METABOLIC?

Angela Peltec<sup>1</sup>, Victoria Ivanov<sup>2</sup>,  
Alexandr Pereteatco<sup>3</sup>,

Vlada Dumbrava<sup>1</sup>, Mihail Popovici<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Clinica Medicală nr. 4, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"; Spitalul Clinic Republican; <sup>2</sup>Clinica de Cardiomiopatii și Miocardite, Institutul de Cardiologie; <sup>3</sup>Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic Central Feroviar

**Introducere.** Influența alcoolului asupra sănătății provoacă discuții ce durează mai multe secole. Multe studii au demonstrat că consumul moderat de alcool promovează sănătatea. Sindromul metabolic reprezintă o constelație de simptome, incluzând obezitatea centrală, dereglarea metabolismului glucidic, dislipidemia, hipertensiunea arterială, și este asociat cu dezvoltarea ulterioară a diabetului zaharat de tip 2 și a patologiei cardiovasculare. În mod constant a fost raportat un efect protector al consumului moderat de alcool asupra sistemului cardiovascular, dar există dovezi limitate privind influența alcoolului asupra factorilor metabolici. Consumul de alcool are atât riscuri, cât și beneficii privind dezvoltarea patologiei cardiovasculare.

Mai multe studii arată că consumul moderat de alcool este asociat cu o reducere de 20-25% a mortalității totale, în comparație cu cei care nu consumă alcool [1-3]. Această diminuare se datorează reducerii de 30-40% a mortalității pe contul patologiei coronariene [4]. În schimb, consumul exagerat de alcool este asociat cu o majorare a mortalității totale, în principal datorită unei creșteri a numărului de decese cauzate de accidentele vasculare cerebrale și cauzele noncardiovasculare [5].

Consumul de alcool corelează cu modificarea mai multor factori vasculari și biochimici, care au un potențial benefic cardioprotector. Reducerea prevalenței patologiei coronariene, asociate cu consumul moderat de alcool, este explicată prin efectele cardioprotective ale alcoolului care sunt: 1) creșterea nivelului fracției colesterolice a lipoproteidelor de densitate mare (HDL

colesterol) [6, 7], 2) efectele antitrombotice, cum ar fi reducerea agregării plachetare prin inhibarea sintezei prostoglandinei, diminuarea fibrinolizei și creșterea activatorului plasminogenului tisular. Consumul de alcool, în același timp, poate crește riscurile de dezvoltare a anumitor tipuri de cancer și favorizează ciroza hepatică [8-10].

**Scopul** acestei lucrări a fost evaluarea riscurilor cardiovasculare în funcție de cantitatea alcoolului consumat la pacienți cu sindrom metabolic.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 142 de pacienți cu sindrom metabolic, cu vârsta medie de  $48,15 \pm 10,5$  ani (37-71 ani), 72% bărbați. Toți pacienții au fost examinați clinic și paraclinic. Ei au îndeplinit un chestionar privind antecedentele personale și de familie, consumul de alcool, administrarea de medicamente, inclusiv medicația antihipertensivă. Nivelul consumului de alcool pentru fiecare subiect a fost constatat în baza „Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Questionar” [11] și a chestionarului alimentar „EPIC” [12]. Întrebările de bază au fost: 1: „Beți alcool cel puțin o dată pe săptămână?”. „Da / Nu”. 2. „Dacă da, cât de multe unități în medie pe săptămână?”. Apoi se calcula numărul de unități întrebuate pe lună și cantitatea de alcool consumată pe zi. O unitate de alcool este echivalentă cu 500 ml de bere, 150 ml de vin sau 50 ml de băuturi spirtoase. Consumul de alcool a fost clasificată în trei nivele: I nivel – consumul minimal: <20 ml/zi, al II nivel – 20-50 ml/zi (consumul moderat) și al III nivel >50 ml/zi (consumul înalt). Antropometria a inclus măsurarea masei corporale și a taliei. Am calculat indicii masei corporale (IMC) după formula masa (kg) împărțită la talia la pătrat (cm<sup>2</sup>). Tensiunea arterială sistolică (TAS) și diastolică (TAD) a fost măsurată de trei ori cu ajutorul unui sfigmomanometru-standard. Hipertensiunea arterială (HTA) a fost definită ca TAS>140 mm Hg și/sau TAD>90 mmHg și/sau administrarea medicamentelor antihipertensive. O probă de sânge venos (15-20 ml) a fost luat din brațul nondominant în condiții de post alimentar. Biologic au fost evaluate colesterolul total (CT), lipoproteinele cu densitate mare (HDL) și cu densitate mică (LDL), raportul CT/HDL, trigliceridele, glicemia. Analizele au fost realizate cu ajutorul unui sistem automatizat, LDL a fost calculată folosind formula Friedewald [13, 14].

Profilul riscului cardiovascular a fost măsurat în fiecare dintre cele trei grupuri de pacienți, în funcție de aportul de alcool raportat. Riscul de apariție a evenimentelor coronariene în următorii 10 ani a fost calculat

în conformitate cu ecuația Framingham [15,16]. Variabilele incluse în estimarea riscului au fost TAS, TAD, CT, HDL, LDL, raportul CT/HDL, trigliceridele, glicemia. Scorul de risc a fost clasificat folosind cutoff predefinit ca intermediar ( $\leq 20\%$ ) și mare ( $> 20\%$ ).

**Analiza statistică.** Datele au fost prelucrate, folosind programul „Epi Info 3.5.1”. Toate datele sunt expuse ca media aritmetică cu deviația-standard, unele variabile au fost expuse ca media geometrică (MG) (rata CT/HDL, LDL, trigliceridele și glicemia). Valoarea  $p$  mai mică de 0,05 este considerată statistic semnificativă.

**Rezultate. Consumul de alcool.** Mai mult de jumătate din pacienții incluși în studiu –53% (75/142) – au avut un nivel mic al consumului de alcool ( $<20$  ml/zi). La bolnavii care au consumat mai mult de 20 ml/zi de alcool media geometrică a consumului a fost de 71 ml/zi, din care 55% (37/ 67) au consumat mai mult de 50 ml/zi. Consumul de alcool se reduce cu vârsta, 60% din pacienți la vârsta  $>$  de 64 de ani consumând mai puțin de 20 ml/zi, în comparație cu 8% – la 30-34 de ani (figura 1). Printre consumatorii de alcool MG a consumului în funcție de vârstă a constituit 48 ( $<30$  ani), 87, 78, 53, 106, 55, 60, 53(60-64 ani) ml/zi.

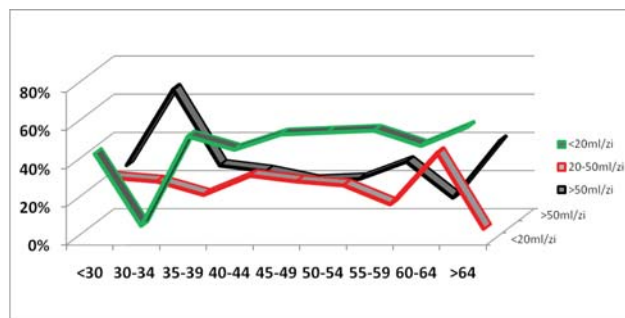


Figura 1. Prevalența diferitelor nivele de consum de alcool în funcție de vârstă.

**Alcoolul și factorii de risc în patologia coronariană.** Relațiile dintre nivelul consumului de alcool și factorii de risc coronarian sunt prezentate în tabel. IMC în medie a fost mărit, ceea ce se explică prin faptul că în studiu au fost incluși pacienții cu sindrom metabolic, în același timp IMC avea o tendință de diminuare odată cu creșterea nivelului consumului de alcool până la 20-50 ml/zi (IMC – 31,89 vs 29,5 kg/m<sup>2</sup>, respectiv la consum mic și la consum moderat,  $p<0,05$ ). Pentru CT a fost depistată tendința de creștere semnificativă statistic, dependentă de nivelul

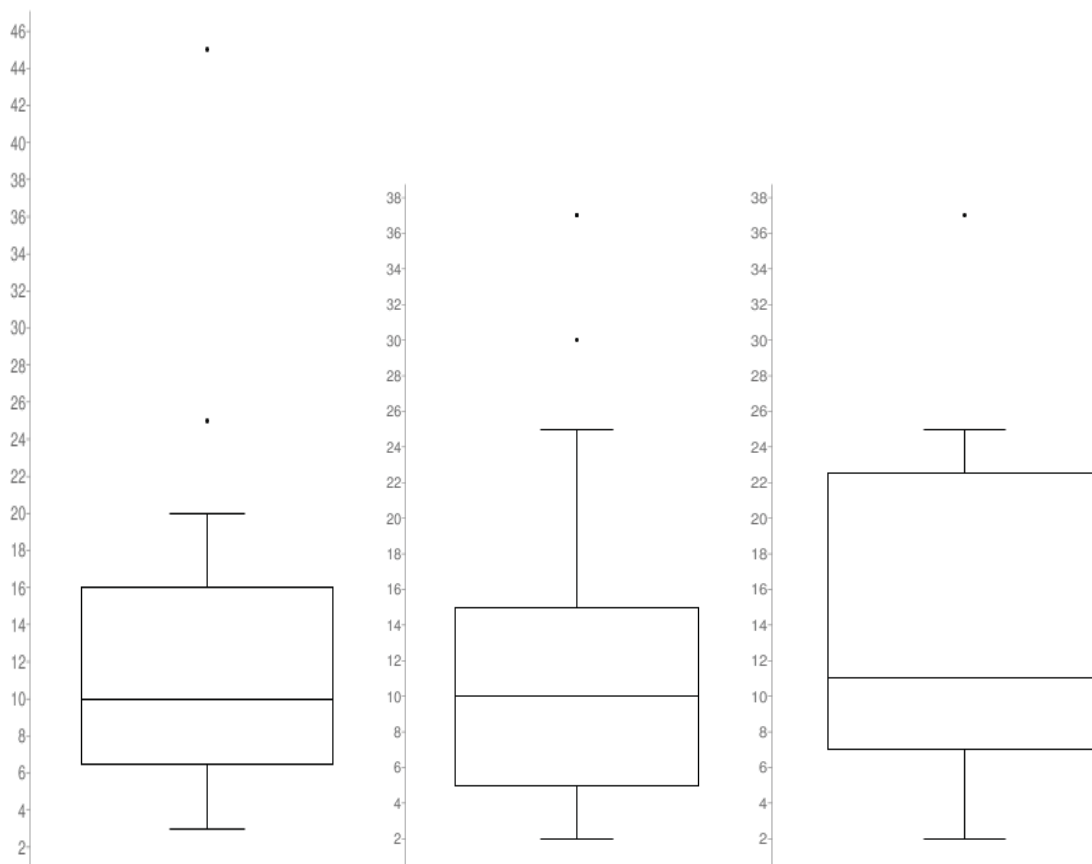


Figura 2. Distribuția riscului de dezvoltare a patologiei coronariene în următorii 10 ani în funcție de nivelul consumului de alcool (prima boxă – consum mic, a doua – moderat, a treia – exagerat), linia din mijloc reprezintă media, boxa se extinde de la 25 percentili până la 75 percentili ai probabilității predictive a riscurilor dezvoltării patologiei coronariene în următorii 10 ani.

**Mediile ajustate la vârstă (IC 95%) ale factorilor de risc coronarian în funcție de nivelul consumului de alcool**

	Nr	Nivelul consumului de alcool		
		<20 ml/zi	20-50 ml/zi	>50 ml/zi
TAS*	75	132,4(127,2-137,7)	132,8(125,21-140,34)	135,0(125,6-144,4)
TAD*	75	87,9(83,5-92,4)	87,5(83,0-93,0)	87,9(83,45-92,35)
Colesterol total	142	5,14(4,90-5,38)	5,86(4,88-6,76)	6,078(5,64-6,52)
HDL	142	1,18(1,11-1,26)	1,04(0,96-1,12)	1,19(1,07-1,33)
CT/HDL <sup>a</sup>	142	4,28(3,97-4,59)	5,22(4,55-5,89)	4,87(3,88-5,86)
LDL <sup>a</sup>	142	3,57(2,82-4,32)	4,12(3,14-5,1)	4,44(3,36-5,52)
Trigliceride <sup>a</sup>	142	1,77(1,53-2,01)	1,73(1,25-2,21)	1,82(0,65-2,97)
Glicemia <sup>a</sup>	142	5,11(4,69-5,54)	5,46(4,73-6,19)	4,91(4,6-5,22)
IMC	142	31,89 (19,7-46,9)	29,5 (17,0-50,1)	32,3 (21,6 – 45,5)

\* – au fost excluși pacienții care folosesc medicația antihipertensivă;

<sup>a</sup> – media geometrică;

IC95% – intervalul confidențial de 95%.

consumului de alcoolul (5,13 mmol/l vs 6,07 mmol/l respectiv la nivelul mic și la cel înalt,  $p < 0,001$ ). Nivelul HDL a scăzut și raportul CT/HDL s-a mărit la creșterea nivelului consumului până la 20-50 ml/zi ( $p < 0,05$ ). Nu au existat dovezi ale unei relații liniare între consumul de alcool și TAS ( $p = 0,63$ ), TAD ( $p = 0,9$ ), trigliceride ( $p = 0,9$ ) sau nivelului glicemiei à jeun ( $p = 0,5$ ).

**Alcoolul și riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare în următorii 10 ani.** Creșterea riscurilor dezvoltării patologiei coronariene în următorii 10 ani a fost observată în cazul consumului exagerat de alcool (>50 ml/zi). (alcool (figura 2). Riscul mediu (%) pentru fiecare nivel al consumului de alcool a fost de 10,53 (nivelul mic), 12,13 (nivelul moderat), 13,59 (nivelul înalt). Prevalența pacienților la care riscurile sunt în cantita de vârf crește odată cu majorarea nivelului consumului de alcool (figura 3). Cea mai mare creștere se observă între nivelul de consum mic și moderat. Dintre persoanele care aveau riscurile poziționate în cantita de vârf, proporția subiecților care aveau nivelul consumului de alcool mic era cea mai mică (18,6%), în comparație cu cei care se poziționau cu riscurile în alte cantite (81,4%). La persoanele care au consumat alcool, media geometrică a cantității de alcool consumat se majorează odată cu creșterea riscurilor de la 55 ml/zi în cantitele minimale până la 69 ml/zi în cantitele de vârf. Riscul major (>20%) al dezvoltării evenimentelor cardiovasculare în următorii 10 ani, în conformitate cu ecuația Framingham, a fost depistat la 24% din persoanele care au consumat mai mult de 50 ml/zi de alcool, la 7% – cu nivel mic al consumului de alcool și numai 7% la cei care consumau moderat alcool ( $p < 0,001$ ).

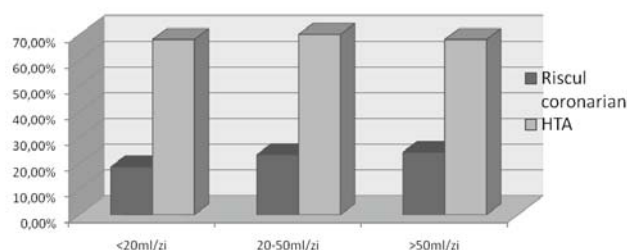


Figura 3. Prevalența și IC 95% al cantitei de top al riscului de dezvoltare a patologiei coronariene în următorii 10 ani și a hipertensiunii în funcție de nivelul consumului de alcool.

**Alcoolul și hipertensiunea.** Din subiecții hipertensivi care nu luau medicație antihipertensivă, 45% (15 din 33) erau nebăutori, din cei care foloseau medicamente – aproape jumătate, 49% (36 din 74), consumau mai puțin de 20 ml/zi alcool. O proporție mai mare (54,5%) a fost raportată ca nebăutori la cei cu tensiunea arterială normală. Consumul mediu de alcool la pacienții hipertensivi, care urmau tratament, era de (media geometrică) 8,7 ml/zi, iar la cei care nu luau medicația – de 11,2 ml/zi și la cei normotensivi – 10,7 ml/zi. Prevalența hipertensiunii nu a fost influențată de nivelul consumului de alcool; astfel, la nivel mic de consum a constituit 68% (51/75), în cazul consumului moderat – 70% (21 din 30) și la cantitatea de alcool >50 ml/zi – 68% (25 din 37) (figura 3).

**Discuții.** Acest studiu descrie relația dintre nivelul consumului de alcool și factorii de risc metabolici de dezvoltare a patologiei coronariene la pacienți cu sindrom metabolic. În urma analizei s-a observat o relație direct proporțională între nivelul consumului de alcool și scorul predictiv al dezvoltării patologiei coronariene în următorii 10 ani, efectul agresiv al alcoolului fiind dependent de doză, exercitând efect maxim în cantitatea >50 ml/zi. Prevalența hipertensiunii arteriale nu a fost influențată semnificativ de nivelul consumului de alcool.

**Consumul de alcool.** În acest studiu pacienţii clasificaţi ca nebăutori sunt cei care se abţin de consumul de alcool de-a lungul vieţii, foştii consumatori şi consumatorii ocazionali (mai puţin de 20 ml/zi). Majoritatea pacienţilor incluşi în studiu au fost nebăutori (53%), cei care consumă mai mult de 50 ml/zi au constituit 26% (37 din 142). Alte studii arată o proporţie mai mică a persoanelor care consumă o cantitate mică de alcool: într-un studiu englez [17] – numai 33% din participanţi, în studiul din Scoţia [18] – 38%, în studiul italian [19] – 12%, dar aceste studii se referă la populaţia generală, pe când noi evaluăm pacienţii cu sindrom metabolic.

**Lipidele şi lipoproteidele ca factori de risc coronarian.** Modificările antiaterogene ale lipoproteidelor reprezintă una dintre cele mai importante motive ce explică rolul cardioprotectiv al alcoolului [20]. La populaţia adultă este bine cunoscut efectul dependent de doză între nivelul HDL şi alcool [21, 22]. Schäfer C. et al. sugerează că alcoolul influenţează nu numai creşterea nivelului HDL, ci şi induce modificări calitative ale HDL, prin îmbogăţirea HDL cu fosfolipide, provocând reducerea răspunsului inflamator din cadrul aterogenezei [22]. În ceea ce priveşte nivelul colesterolului total şi LDL, unele studii arată o diminuare semnificativă a nivelului CT şi LDL la creşterea consumului de alcool [23], alte studii [24] nu observă aceste asociaţii. Raportul CT/HDL se reduce odată cu creşterea nivelului de consum de alcool [25]. În lotul nostru de pacienţi nu au fost observate aceste corelaţii invers proporţionale privind influenţa consumului de alcool asupra nivelului lipidelor, ceea ce poate fi explicat prin faptul că au fost evaluaţi pacienţi care deja aveau o patologie, aceasta fiind sindromul metabolic.

**Riscuri coronariene.** Proporţia persoanelor care consumă puţin alcool dintre cei care au risc înalt de dezvoltare a patologiei coronariene în următorii 10 ani (quantila de vârf – riscul mai mare de 15%) este mai mică – 47% (14 din 30), în comparaţie cu cei ce au quantila de jos – risc mic de 5%- 55,5% (25 din 45). O creştere a riscurilor coronariene se observă în cazul consumului de 20-50 ml/zi, în comparaţie cu cei care au un nivel mic al consumului de alcool. În acelaşi timp, alte studii raportează un efect protectiv al alcoolului în doze moderate [26, 27].

**Hipertensiunea.** La persoanele care nu au urmat tratament antihipertensiv s-a observat diminuarea nivelului TAS şi TAD în caz de consum de 20-50 ml/zi de alcool, iar la cei ce consumă mai mult de 50 ml/zi de alcool a urmat creşterea nivelelor studiate. Prevalenţa hipertensiunii arteriale nu a fost influenţată de consumul de alcool. Moreira et al. arată asocierea nonliniară dintre alcool şi presiunea arterială şi prevalenţa hipertensiunii [21]. Subiecţii hipertensivi care

sunt trataţi consumă aceeaşi cantitate de alcool ca şi cei care nu sunt trataţi; astfel reducerea consumului de alcool poate fi favorabilă pentru diminuarea nivelului hipertensiunii.

**Concluzii.** Consumul moderat de alcool la pacienţii cu sindrom metabolic este asociat cu creşterea riscului de dezvoltare a patologiei coronariene în următorii 10 ani, prin creşterea CT şi diminuarea HDL dependente de nivelul consumului de alcool. Nivelul optim al consumului de alcool, care ia în consideraţie toate riscurile şi beneficiile alcoolului, reducând riscurile cardiovasculare, este mai mic de 20 ml/zi.

#### Bibliografie selectivă

1. Fuchs C.S., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al. *Alcohol consumption and mortality among women.* In: N. Engl. J. Med., 1995, 332, p. 1245–1250.
2. Working Group of the Royal Colleges of General Practitioners, Physicians and Psychiatrists. *Alcohol, Cardiovascular Disease, Sensible Limits and Population Health.* London: Royal College of Physicians, 1995.
3. Thun M.J., Peto R., Lopez A.D. et al. *Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults.* In: N. Engl. J. Med., 1997, 337, p. 1705–1714.
4. Mukamal K.J., Chiuve S.E., Rimm E.B. *Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles.* In: Arch. Intern. Med., 2006, 166, p. 2145–2150.
5. Gronbaek M., Becker U., Johansen D., Gottschau A., Schnohr P., Hein H.O., Jensen G., Sorensen T.I. *Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer.* In: Ann. Intern. Med., 2000, 133, p. 411–419.
6. Gaziano J.M., Buring J.E., Breslow J.L. et al. *Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction.* In: N. Engl. J. Med., 1993, 329, p. 1829–1834.
7. Marques-Vidal P., Ducimetière P., Evans A., Cambou J.-P., Arveiler D. *Alcohol consumption and myocardial infarction: A case-control study in France and Northern Ireland.* In: Am. J. Epidemiol., 1996, 143, p. 1089–1093.
8. Corrao G., Bagnardi V., Zamboni A. et al. *A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases.* In: Prev. Med., 2004, 38, p. 613–619.
9. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V. et al. *Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated metaanalysis of 34 prospective studies.* In: Arch. Intern. Med., 2006, 166, p. 2437–2445.
10. Rehm J., Mathers C., Popova S. et al. *Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders.* In: Lancet, 2009, 373, p. 2223–2233.
11. *Behavioral Risk Factor Surveillance System Questionnaire.* In: Alcohol Consumption. <http://www.cdc.gov/brfss/questionnaires/pdf-ques/2009brfss.pdf>.
12. Sieri S., Agudo A., Kesse E. et al. *Patterns of alcohol consumption in 10 European countries participating*



in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) project. In: Public. Health. Nutrition, 2002, 5(6B), p. 1287–1296.

13. Friedewald W.T., Levy R.I., Friedrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. In: Clin. Chem., 1972, 18, p. 499–502.

14. LDL Cholesterol Calculator. <http://www.mdcalc.com/ldl-calculated>.

15. Framingham Cardiac Risk Score. <http://www.mdcalc.com/framingham-cardiac-risk-score>.

16. Anderson K.M., Wilson P.W.F., Odell P.M., Kannel W.B. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. In: Circulation, 1991, 83, p. 356–362.

17. Office for National Statistics. Living in Britain: Results from the 1996 General Household Survey. London: The Stationery Office.

18. Tunstall-Pedoe H., Woodward M., Tavendale R., A'Brook R., McCluskey M.K. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. In: Br. Med. J. 1997, 315, p. 722–729.

19. Perissinotto E., et al. Alcohol consumption and cardiovascular risk factors in older lifelong wine drinkers: The Italian Longitudinal Study on Aging. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2010, Nov, 20(9), p. 647–655.

20. Rimm E.B., Williams P., Fosher K., Criqui M., Stampfer M.J. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ 1999, 319, 1523e8.

21. Moreira L.B., Fuchs F.D., Moraes R.S., Brede-meier M., Duncan B.B. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. In: J. Hypertens., 1998, 16, p. 175–180.

22. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M. et al. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. In: J. Lipid Res. 1994, 35, p. 871–882.

23. Wakabayashi I. Associations of alcohol drinking and cigarette smoking with serum lipid levels in healthy middle-aged men. In: Alcohol Alcohol 2008, 43, 274e80.

24. Marques-Vidal P., Cambou J.P., Nicaud V., Luc G., Evans A., Arveiler D., et al. Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland. Atherosclerosis, 1995, 115, 225e32.

25. Namekata T., Moore D.E., Suzuki K. et al. Biological and lifestyle factors, and lipid and lipoprotein levels among Japanese Americans in Seattle and Japanese men in Japan. In: Int. J. Epidemiol., 1997, 6, p. 1203–1213.

26. Thun M.J., Peto R., Lopez A.D. et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. In: N. Engl. J. Med., 1997, 337, p. 1705–1714.

27. Garg R., Wagener D.K., Madans J.H. Alcohol consumption and risk of ischaemic heart disease in women. In: Arch. Intern. Med., 1993, 153, p. 1211–1216.

## Rezumat

Consumul moderat de alcool este asociat ce reduce-reza riscurilor dezvoltării patologiei coronariene; consumul exagerat însă crește mortalitatea provocată de ictusul hemoragic.

Am examinat relația dintre consumul de alcool și riscurile de dezvoltare a evenimentelor coronariene în următorii 10 ani la pacienți cu sindrom metabolic.

La 142 de pacienți cu sindrom metabolic au fost evaluați factorii de risc pentru patologia coronariană. Am evaluat indexul masei corporale (IMC), nivelului colesterolului total (CT), lipoproteidelor de densitate înaltă (HDL) și de densitate joasă (LDL), raportului CT/HDL și nivelul glicemiei. Profilul riscului cardiovascular a fost măsurat în funcție de consumul de alcool: < 20 ml/zi (nivelul mic), 20-50 ml/zi (nivelul moderat) și > 50 ml/zi (nivelul înalt). Riscurile de dezvoltare a evenimentelor coronariene în următorii 10 ani au fost calculate în acord cu ecuația Framingham. Scorul riscului a fost predefinit ca intermediar (≤ 20%) și mare (> 20%).

Creșterea consumului de alcool a fost asociată cu diferențe semnificative statistic privind IMC – 31,89 ± 5,36 vs 29,45 ± 6,18\* vs 32,25 ± 5,65\*, p < 0,05\*), CT (5,14 ± 1,07\* vs 5,86 ± 2,62 vs 6,07 ± 1,36 mmol/l\*, p < 0,01\*), HDL (1,18 ± 0,31 vs 1,04 ± 0,24\* vs 1,19 ± 0,41 mmol/l\*, p < 0,05\*) și CT/HDL (4,27 ± 1,37\* vs 5,12 ± 1,86\* vs 4,87 ± 3,06, p < 0,05\*) consumul mic, moderat, înalt respectiv. Riscul mediu în dependență de nivelul consumului de alcool a fost de 10,5 (mic), 12,1 (moderat), 13,6 (înalt). Probabilitatea dezvoltării evenimentelor cardiovasculare în următorii 10 ani a fost moderat crescută la nivelul înalt de consum, în comparație cu cei cu nivelul mic și moderat, în acord cu ecuația Framingham (risc major – 24% vs 7% vs 7%, p < 0,001).

Riscul dezvoltării evenimentelor coronariene în următorii 10 ani la pacienții cu sindrom metabolic se majorează direct proporțional cu nivelul consumului de alcool.

## Summary

Moderate alcohol consumption is associated with reduction in coronary heart disease (CHD) risk, heavy drinking increases mortality, due to hemorrhagic stroke. We examined the relationship between reported alcohol consumption and 10-years risk of cardiovascular events in patient with metabolic syndrome.

142 patients with metabolic syndrome underwent screening for CVD risk factors. We evaluated body mass index (BMI), total cholesterol (TC), high density lipoproteine (HDL) and low density lipoproteine (LDL), TC/HDL rate and glucose. The cardiovascular risk profile we measured in groups of reported alcohol intake: < 20 ml/day (low consumption), 20-50 ml/day (moderate consumption) and > 50 ml/day (heavy drinking). The 10-years risk of cardiovascular events was calculated according to Framingham equation. The risk score were categorized using predefined cutoffs as intermediate (≤ 20%) and high (> 20%).

Increasing consumption was associated with statistically significant difference in BMI (- 31,89 ± 5,36 vs 29,45 ± 6,18\* vs 32,25 ± 5,65\*, p < 0,05), TC (5,14 ± 1,07\* vs 5,86 ± 2,62 vs 6,07 ± 1,36 mmol/l\*, p < 0,01\*), HDL

( $1,18 \pm 0,31$  vs  $1,04 \pm 0,24^*$  vs  $1,19 \pm 0,41$  mmol/l\*,  $p < 0,05$ ) and TC/HDL ( $4,27 \pm 1,37^*$  vs  $5,12 \pm 1,86^*$  vs  $4,87 \pm 3,06$ ,  $p < 0,05^*$ ) - low, moderate, high alcohol consumption, respective. The median risks (%) in each of the alcohol categories were 10,5 (low), 12,1 (moderate), 13,6 (heavy drinking). The 10-years probability of cardiovascular event was moderately increased in heavy drinkers compared with low and moderate alcohol consumption, according to the Framingham (high risk – 24% vs 7% vs 7%,  $p < 0,001$ , chi-squared test).

Patients with metabolic syndrome have direct relationship between level of alcohol consumption and 10-years risk of cardiovascular events score.

### Резюме

Умеренное потребление алкоголя связано с сокращением рисков развития ишемической болезни сердца (ИБС), в то же время чрезмерное употребление алкоголя приводит к увеличению смертности за счёт геморрагического инсульта. Мы исследовали связь между потреблением алкоголя и 10-летним риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с метаболическим синдромом.

У 142 пациентов с метаболическим синдромом были исследованы факторы риска сердечно-сосудистых событий. Мы проанализировали индекс массы тела (ИМТ), уровень общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), соотношение ОХ / ЛПВП и уровень глюкозы. Риск сердечно-сосудистых событий был оценен в зависимости от уровня потребления алкоголя:  $< 20$  мл/сут. (низкое),  $20-50$  мл/сут. (умеренное) и  $> 50$  мл/сут. (чрезмерное). Десятилетний риск сердечно-сосудистых событий был рассчитан в соответствии с уравнением Framingham. Высоким считался риск больше 20%, риск  $\leq 20\%$  был охарактеризован как промежуточный.

Увеличение потребления алкоголя было связано со статистически значимыми различиями в ИМТ (низкий, умеренный, высокий уровень потребления алкоголя –  $31,89 \pm 5,36$  vs  $29,45 \pm 6,18^*$  vs  $32,25 \pm 5,65^*$ ,  $p < 0,05^*$ , соответственно), в уровне ОХ ( $5,14 \pm 1,07^*$  vs  $5,86 \pm 2,62$  vs  $6,07 \pm 1,36$  ммоль/л\*,  $p < 0,01^*$ , соответственно), ЛПВП ( $1,18 \pm 0,31$  vs  $1,04 \pm 0,24^*$  vs  $1,19 \pm 0,41$  ммоль/л\*,  $p < 0,05$ , соответственно) и в ОХ/ЛПВП ( $4,27 \pm 1,37^*$  vs  $5,12 \pm 1,86^*$  vs  $4,87 \pm 3,06$ ,  $p < 0,05^*$ , соответственно). Средний риск сердечно-сосудистых событий (%) в каждой из категорий в зависимости от уровня потребления алкоголя был: 10,5 (низкий), 12,1 (умеренный), 13,6 (высокий) соответственно. В соответствии с уравнением Framingham, 10-летняя вероятность сердечно-сосудистых событий была повышена у чрезмерно потребляющих алкоголь по сравнению с теми, кто потреблял алкоголь минимально или умеренно (повышенный риск – 24% vs 7% vs 7%,  $p < 0,001$ , соответственно).

У пациентов с метаболическим синдромом имеется прямо пропорциональная зависимость между уровнем потребления алкоголя и 10-летним риском сердечно-сосудистых событий.

## IMPLICAȚII FARMACOTERAPEUTICE ASUPRA PEPTIDELOR NATRIURETICE CEREBRALE ÎN DISFUNȚIA DIASTOLICĂ DE GENEZĂ HIPERTENSIVĂ

*Liuba Popescu*, doctor în medicină  
IMSP Institutul de Cardiologie

Multiple studii epidemiologice au evidențiat faptul că 50% din pacienții cu manifestări de insuficiență cardiacă (IC) au fracția de ejeție (FE) păstrată. Această formă de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) este un sindrom care se înregistrează mai frecvent la vârstnici și la femei, dar și la pacienții cu istoric hipertensiv, în hipertrofie ventriculară stângă (HVS), în diabetul zaharat (DZ), fibrilație atrială (FA) sau cardiopatie ischemică (CPI) [1]. Forma de insuficiență cardiacă în care prezența simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă se însoțește de o funcție diastolică anormală și de o funcție sistolică normală a fost numită de unii autori „*insuficiență cardiacă diastolică*” [2]. Ghidul de insuficiență cardiacă ACC/AHA recomandă formulare de „*insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată*” (ICFEP), formulare preluată și de Societatea Europeană de Cardiologie [3].

### Diagnosticul de ICFEP cere să fie satisfăcute trei condiții:

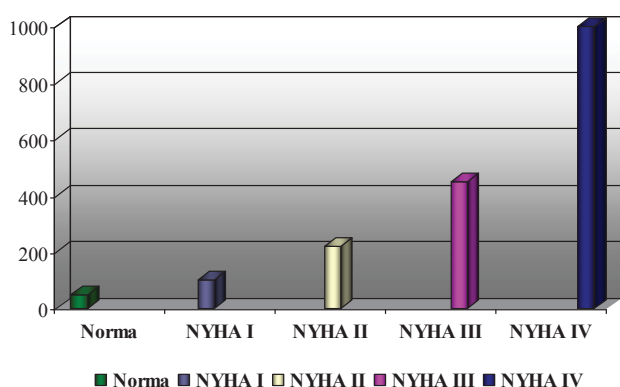
1. Prezența semnelor și/sau simptomelor de IC cronică. 2. Prezența unei funcții sistolice a ventriculului stâng (VS) normale sau doar ușor alterate (FEVS  $\geq 45-50\%$ ). 3. Dovada disfuncției diastolice (relaxare a VS anormala/rigiditate diastolica) [4].

**În algoritmul de diagnostic al ICFEP:** 1) FE  $\geq 45-50\%$ ; 2) VTDVS  $< 97$  ml/m<sup>2</sup>. Complementar, se vor lua în considerație nivelul peptidelor natriuretice (NT-proBNP și BNP) și raportul Doppler E/E': 3) NT-proBNP  $> 220$  pg/ml; 4) BNP  $> 200$  pg/ml; 5) Raportul E/E'  $> 15$ . Raportul velocităților timpurii și tardive – E'/A' (indicii EcoDoppler tisular) – sunt în corelație liniară cu nivelul BNP plasmatic [4].

**Peptidele natriuretice (BNP și NT-proBNP)** sunt biomarkeri ai stresului parietal miocardic și au un rol major în diagnosticul diverselor forme de insuficiență cardiacă, de la formele acute la cele cronice. S-a dovedit că peptidul natriuretic cerebral (BNP) contribuie la diagnosticul diferențial dintre cauzele cardiace și cele noncardiace de dispnee, util mai ales în camera de gardă în scopul triajului pacienților. BNP este un polipeptid din 32 aminoacizi, secretat de miocard în condiții de creștere a stresului parietal, și poate fi rapid determinat în plasmă prin me-

toda imunofermentativă (valori normale <100 pg/ml). Nivelul de BNP >100 pg/ml în insuficiența cardiacă congestivă (ICC) are sensibilitate de 90%, specificitate – 76% și valoare predictivă negativă – 90–99%, însoțită de o valoare predictivă pozitivă de 60–77% [5]. De asemenea, a fost dovedită corelația dintre nivelul BNP și severitatea IC, definită prin clasa funcțională (CF) NYHA (de la 244 la 817 pg/ml pentru CF I–IV NYHA respectiv), fracția de ejeție a VS și disfuncția diastolică a VS (vezi figura) [6].

Nivelele BNP (pg/ml) în raport cu clasa funcțională NYHA



Menținerea nivelelor crescute de BNP și interleukină 6 (IL-6), după tratamentele administrate la pacienții cu ICC și în pofida ameliorării FE a VS și CF NYHA, rămân a fi factori de risc independenți pentru mortalitatea cardiovasculară la această categorie de pacienți. Astfel, coraportul dintre concentrațiile BNP și mortalitate (exprimată în %) este următoarea: de la 41 la 238 pg/ml revine o rată a mortalității de la 9,7% la 32,4% respectiv [7]. Recent au fost aduse dovezi privind modificările concentrațiilor NT-proBNP în raport cu medicația utilizată în cadrul insuficienței cardiace, totodată devenind și un factor predictiv.

Condițiile clinice care pot influența concentrațiile BNP sunt următoarele:

- **Creșterea concentrațiilor BNP:** vârsta (vârstnici), sexul (feminin), etnia (negroizi), disfuncția renală, infarctul miocardic/sindrom coronarian acut, afectarea compartimentelor drepte ale cordului (cord pulmonar, embolia pulmonară), ciroză, șoc septic;

- **Descreșterea concentrațiilor BNP:** obezitate, insuficiență cardiacă acută incipientă (debut < 1 oră), insuficiență mitrală acută, stenoză mitrală (în lipsa insuficienței de ventricul drept) [8].

**Efectele tratamentului.** Așa cum a mai fost menționat, circa unul din 4 pacienți hipertensivi, fără hipertrofie și cu contractilitate normală a VS, are disfuncție diastolică (DD). Când este prezentă hipertrofia VS, incidența DD se dublează. Regresia DD poate fi considerată o țintă terapeutică importantă. La paci-

enții cu hipertrofie a VS (HVS), diminuarea ei constituie un determinant major al regresiei DD.

Dintre clasele de remedii antihipertensive, blocantele canalelor de calciu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA II) și antagoniștii receptorilor angiotensinei II (ARA II) dovedesc un efect benefic asupra DD. Inhibiția sistemului renin-angiotensină (SRAA) are și alte beneficii în afară de reducerea tensiunii arteriale (TA), cum ar fi regresia mai importantă a HVS și reducerea fibrozei miocardice. Într-un substudiu al studiului ASCOT, la 1006 de pacienți hipertensivi s-a dovedit superioritatea tratamentului asociat blocant de calciu – inhibitorul enzimei de conversie (amlodipină+perindopril) față de asocierea beta-blocant – diuretic (atenolol + bendroflumethiazid) în ceea ce privește ameliorarea atât a parametrilor relaxării E', cât și a presiunilor de umplere a VS (raportul E/E') și nivelul BNP [9]. Ameliorarea funcției diastolice poate fi una dintre explicațiile evoluției clinice benigne a pacienților tratați cu blocant de calciu și IECA II.

Remediile ce pot influența nivelul BNP la pacienții cu ICC, ca și cei cu ICFEP, au fost studiate în practica clinică în ultimii ani. Modularea efectelor BNP și reducerea nivelului acestuia sub influența medicației la pacienții cu ICC a fost oglindită în diverse studii și trialuri de mare amploare cu remedii de diverse clase: IECA II (enalapril, captopril, lizinopril, trandolapril), ARAII (valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, olmesartan), diuretice (spironolacton, furosemid, torasemid), beta-blocante (metoprolol, carvedilol), amiodarona și digoxin.

Analize mai aprofundate demonstrează că IECA II și ARA II sunt mai eficiente decât alte clase de antihipertensive în prevenirea sau regresia afectării subclinice de organ. Un exemplu ar fi eficiența ARA II și IECA II în reducerea HVS, asemănătoare, însă, cu cea a blocanților canalelor de calciu [10]. Există, de asemenea, premise fiziopatologice și clinice de a considera că IECA II și ARA II ar putea avea o eficiență crescută în prezervarea funcției endoteliale sau în nefroprotecție [11]. Dar cel mai valoros argument în favoarea unei acțiuni, dincolo de reducerea TA, derivă din protecția pe care IECA II sau ARA II o conferă în insuficiența cardiacă, după infarct miocardic sau în boala coronariană stabilă, inclusiv la pacienții cu valori de TA în limitele normale [12]. În concluzie, medicația care blochează specific SRAA ar fi utilă îndeosebi la pacienții la care SRAA este intens activat – în HTA asociată cu HVS sau cu nefropatie, în infarct de miocard, mai ales la cei cu fracție de ejeție scăzută, în insuficiența cardiacă și la persoanele cu risc cardiovascular înalt, chiar în absența disfuncției sistolice de ventricul stâng sau a HTA.



Sunt diverse studii dedicate evaluării efectelor unor agenți care să moduleze nivelul BNP în disfuncția diastolică și ICFEP, însă rezultatele sunt controversate. Astfel, la 40 de pacienți cu diabet zaharat și disfuncție diastolică medicația combinată din ARA II (telmisartan) și un IECA II (ramipril) a fost mai benefică decât monoterapia cu remediile cercetate – peste 6 luni s-au ameliorat indicii funcției diastolice, concomitent cu reducerea concentrației BNP (9% la medicația cu ramipril, 25% – telmisartan și 36% la medicația combinată) [13]. Efecte similare au fost obținute la asocierea perindoprilului cu valsartan, comparativ cu monoterapia. La 31 de pacienți cu HTA esențială și HVS, peste 40 de săptămâni s-au redus semnificativ HVS și nivelul BNP [14].

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat asupra 152 de bolnavi hipertensivi (90%) cu ICFEP, medicația cu valsartan timp de 14 săptămâni n-a influențat semnificativ nivelul BNP, în schimb a ameliorat toleranța la efortul fizic [15]. Similar, într-o cercetare comparativă medicația cu valsartan sau amodipin timp de 6 luni la 73 de pacienți hipertensivi vârstnici, valsartanul a redus cu mult nivelul norepinefrinei și aldosteronei, pe când nivelul BNP nu a variat important în funcție de medicament [16]. Tratamentul cu candesartan versus placebo la 50 de pacienți cu ICFEP de origine nonischemică, timp de 6 luni, s-a asociat cu ameliorarea parametrilor ecocardiografici, care au corelat cu nivelul BNP [17]. Un alt ARA II, irbesartan, în studiul IPRESERVE s-a dovedit eficient la 4100 de pacienți cu ICFEP cu vârsta  $\geq 60$  ani (preponderent femei – 60%, 63% cu HTA) în ameliorarea prognosticului, clasei funcționale NYHA, calității vieții și în reducerea nivelului BNP [18]. Rezultatele terapiei combinate diuretic cu irbesartan sau ramipril în cercetarea Hong Kong Diastolic Heart Failure Study au fost comparabile la 12 luni de medicație privind ameliorarea parametrilor ecocardiografici (Doppler tisular) și reducerea concentrației NT-pro-BNP la pacienții cu ICFEP [19].

Un studiu norvegian, finalizat și publicat în 2010, a avut drept obiectiv compararea efectelor eprosartanului versus altă medicație antihipertensivă (care a inclus un IECA II) asupra funcției diastolice și nivelului neurohormonilor la 97 de pacienți hipertensivi cu disfuncție diastolică, perioada de supraveghere – 6 luni. Rezultatele obținute n-au relevat diferențe semnificative între loturi, atât în valorile tensionale, cât și în parametrii ecocardiografici, în schimb s-a redus nivelul NT-proBNP corelat cu scăderea semnificativă a TA sistolice [20].

Un studiu experimental efectuat pe câini (disfuncție VS și insuficiență cardiacă) a avut drept scop aprecierea eficienței eprosartanului în monoterapie,

administrat în doze mari (1200 mg) versus doze mici (600 mg), asupra progresiei disfuncției VS și remodelării VS, precum și a nivelului BNP, norepinefrinei și angiotensinei II. Rezultatele obținute au relevat ameliorarea parametrilor funcției sistolice a VS (creșterea fracției de ejeție, concomitent cu reducerea volumelor telesistolice și diastolic, precum și a presiunii tele-diastolice a VS) și micșorarea importantă a nivelului BNP, norepinefrinei și angiotensinei la utilizarea eprosartanului în doze mari (1200 mg), pentru perioada de scurtă și de lungă durată [21].

Tsutamoto T. și colaboratorii au evaluat efectele comparative ale losartanului și amlodipinei asupra SRAA și nivelului BNP la pacienții hipertensivi vârstnici, inițial și la 12 luni. Losartanul a redus semnificativ concentrațiile norepinefrinei și aldosteronei, în schimb cele ale BNP-ului nu s-au modificat [22].

Atât IECA II, cât și ARA II induc un nivel crescut de concentrație plasmatică și de activitate a reninei. Fie prin reducerea nivelului de angiotensină II (Ang II) la utilizarea IECA II, fie prin reducerea stimulării receptorilor de tip AT1 la ARA II, nu se mai închide bucla de feedback negativ, care constă în frânarea activității reninei de către Ang II prin AT1. Creșterea reactivă a reninei ar putea limita eficiența IECA II și a ARA II, cu atât mai mult cu cât activitatea reninei este cea care reglează rata de clivare a angiotensinogenului la Ang I și, ulterior, la cascada de reacții a SRAA [23]. În plus, renina și prorenina, prin receptori specifici, induc creșterea celulară și stimulează expresia genelor profibrotice [24]. Inhibarea directă a reninei oferă astfel posibilitatea supresiei SRAA prin întreruperea sistemului de la prima etapă de reglare și diminuarea efectelor negative, pe care prorenina și renina le declanșează în mod specific în țesuturile sistemului cardiovascular [25].

Aliskirenul este primul inhibitor direct de renină (IDR) activ pe cale orală care a învins deficitalele de biodisponibilitate ale altor IDR. O serie de studii cu aliskiren au avut rezultate promițătoare în nefroprotecție, la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 [26] sau în reducerea markerilor de severitate din insuficiența cardiacă, cum este BNP sau NT-proBNP [27].

**Concluzii.** Aprecierea nivelului NT-proBNP și BNP ca markeri ai activării neurohumorale la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică este utilă în stratificarea riscului cardiovascular și necesară în triajul pacienților de această categorie. A fost dovedită corelația dintre nivelul BNP și severitatea insuficienței cardiace definite prin clasa funcțională NYHA, fracția de ejeție a VS și disfuncția diastolică a VS. Unele remedii care blochează specific sistemul renin-angiotensin-aldosteron sunt utile la persoanele cu risc car-



diovascular înalt, chiar în absența disfuncției sistolice de ventricul stâng, în scopul reducerii activării neurohumorale și ameliorării prognosticului la pacienții cu ICFEP, luând în considerație faptul că pronosticul s-a dovedit a fi similar cu cel al insuficienței cardiace sistolice.

#### Bibliografie selectivă

- Hogg K., McMurray J. *Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43, p. 317-327.
- Gaasch W., Zile M. *Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic HF*. In: Ann. Rev. Med., 2004, 55, p. 373-394.
- Hunt S. *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of CHF*. In: Adult, 2005, 46, e1-e82.
- Paulus W. et al. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of HFNEF by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology*. In: European Heart Journal, 2007, 28(20), p. 2539-2550.
- Januzzi J.L., et al. *The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study*. In: Am. J. Cardiol., 2005, 95, p. 948-954.
- de Lemos J.A., et al. *BNP in cardiovascular disease*. In: Lancet, 2003, 362, p. 316-322.
- Anand I., Fisher L. et al. *Changes in BNP and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)*. In: Circulation, 2003, 107, p. 1278.
- Modified from Maisel A.S. *The diagnosis of acute congestive heart failure: Role of BNP measurements*. In: Heart Fail. Rev., 2003, 8, p. 327-334.
- Tapp R., Sharp A., Stanton A. et al. *Differential effects of antihypertensive treatment on LV diastolic dysfunction. An ASCOT substudy*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2010, 55, p. 1875-1881.
- Klingbeil A., Schneider M. et al. *A meta-analysis of the effects of treatment on LVM in essential hypertension*. In: Am. J. Med., 2003, 115, p. 41-46.
- Volpe M. *How to manage BP in patients suffering from multiple CV risk factors*. In: RAS in Cardiovascular Medicine, 2005, 1(2), p. 13-14.
- Mancia G., Agabiti-Rosei E. et al. *Reappraisal of European guidelines on Hypertension management*. In: J. Hypertens, 2009, 27, p. 1-38.
- Phovos Symeonides, Koulouris S. et al. *Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy*. In: Eur. J. Echocardiogr., 2007, 8(6), p. 480-486.
- Anan F. et al. *Effects of valsartan and perindopril combination therapy on LVH and aortic stiffness in patients with essential hypertension*. In: Eur. J. of Clin. Pharm., 2005, 61(5), p. 353-359.
- Hari K. Parthasarathy, Burkert Pieske, et al. *Effects of Valsartan on Exercise Time in HF*. In: Eur Heart Fail., 2009, 8(10), p. 980-989.
- Tsutamoto T., Ohbayashi Y. et al. *Effect of an angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan and a long-acting calcium channel antagonist, amlodipine on neurohumoral factors in patients with hypertension*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 2003, 42(1), p. 71-74.
- Kasama S., Kumakura H. et al. *Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with CHF and HFNEF*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2005, 45(1), p. 661-7.
- Carson P., Massie B., Zile M. et al. *The irbesartan in HFNEF (I-PRESERVE) trial*. In: J. Card. Fail. 2005, 8, p. 576-585.
- GWK Yip, M. Wang, J. Sanderson. *Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, LV global and regional function in HFNEF*. In: Heart. 2008, 94, p. 573-580.
- Adriaan A. Voors, Ruud M. Von de Wal, et al. *Effects of Eprosartan on Diastolic Function and Neurohormones in patients with Hypertension and Diastolic Dysfunction*. In: Cardiovasc Drugs Ther. 2010, 24(1), p. 33-40.
- George Suzuki, Takayauki Mishima, et al. *Effects of the AT1-receptor antagonist eprosartan on the progression of LV dysfunction in dogs with HF*. In: British Journal of Pharmacol., 2003, 138, p. 301-309.
- Tsutamoto T., Maeda K. et al. *Comparative effects of losartan and amlodipine on activities of sympathetic nerve, RAAS and BNP in the elderly hypertensive patients*. In: Nippon Ronen Iqakkai Zasshi. 2002, 39(3), p. 303-307.
- Weber M., Giles T. *Inhibiting the RAAS to prevent CV diseases: do we need a more comprehensive strategy?* In: Rev. Cardiovasc. Med., 2006, 7, p. 45-54.
- Bracquart D., Cousin C. et al. *The protein receptor*. In: J. Soc. Biol., 2009, 203, p. 303-310.
- Sever P., Gradman A. et al. *Managing CV and renal risk: the potential of direct rennin inhibition*. In: J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst., 2009, 10, p. 65-76.
- Parving H., Lewis J. et al. *Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy*. In: N. Engl. J. Med., 2008, 358, p. 2433-2446.
- McMurray J., Latini R. et al. *Effects of the renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure*. In: Circ. Heart Fail., 2008, 1, p. 17-24.

#### Rezumat

Prevalența insuficienței cardiace cu fracție de ejeecție păstrată (ICFEP) atinge până la 50%. Pentru definirea diagnosticului de ICFEP este necesară prezența a trei elemente obligatorii: semne și simptome de insuficiență cardiacă, funcție sistolică a ventriculului stâng (VS) normală sau marginal anormală (FEVS $\geq$ 45-50%), dovezi pentru relaxare anormală a VS, rigiditate diastolică și elemente de susținere – dimensiunea atrului stâng (volumul), hipertrofia VS, prezența fibrilației atriale și nivelul seric de peptide natriuretice cerebrale (BNP sau NT-proBNP). BNP este secretat de miocard în condiții de creștere a stresului parietal. La valori ale BNP>200 pg/ml sau NT-proBNP>220 pg/ml este probabil diagnosticul de ICFEP. Medicația ghidată de

nivelele NT-proBNP și BNP poate fi utilă în scopul reducerii mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă.

### Summary

About half of patients with new diagnoses of heart failure have normal or near normal global ejection fractions. These patients are diagnosed with “heart failure with preserved ejection fraction (HFNEF).” Current guidelines define HFNEF by symptoms or signs of heart failure in the presence of normal or mildly abnormal left ventricular (LV) systolic function but with additional evidence of LV diastolic dysfunction – abnormal relaxation of LV, increased diastolic stiffness. In addition, would be considered – presence and degree of left atrial enlargement, left ventricular hypertrophy, presence of atrial fibrillation and plasma levels of natriuretic peptides (BNP or NT-proBNP). Brain natriuretic peptide (BNP) are secreted from cardiomyocytes in response to ventricular wall stretch. In addition, BNP-guided treatment of heart failure may reduce total cardiovascular events, and delayed time to first event combination with intensive clinically guided treatment.

### Резюме

Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что у 50% всех пациентов с клиническими признаками СН либо нормальная, либо близкая к ней фракция выброса ЛЖ. Диагноз диастолической сердечной недостаточности правомочен при обязательном наличии трех следующих критериев – клинические признаки собственно ХСН, нормальная или незначительно сниженная сократительная способность миокарда (ФВЛЖ $\geq$ 45-50%), данные о нарушенном расслаблении или заполнении ЛЖ, признаки повышенной жесткости ЛЖ. Дополнительные элементы – размер левого предсердия, гипертрофия ЛЖ и уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP или NT-proBNP). BNP – это нейрогормон, синтезируемый в миокарде желудочков и выделяемый в кровоток в ответ на дилатацию желудочков сердца и повышенную нагрузку давлением. Терапевтические мероприятия, направленные на нейрогормональную коррекцию, могут удлинить период бессимптомной дисфункции ЛЖ, откладывать появление симптомов хронической сердечной недостаточности и улучшать прогноз у данного контингента больных.

## DIVERSE

**STRESUL PROFESIONAL LA MEDICI  
ȘI MODALITĂȚILE DE MANIFESTARE  
AFECTIVĂ A ACESTUIA:  
MEDICINA – O PROFESIE  
PRIMEJDIOASĂ**

„*Alais inserviendo consumora*”  
(„*Ard pentru a lumina altora*”)

Nicolas Van Tulip

**Ioana Așevschi**, master în psihologie, lector,  
**Nicolae Frunză**, dr. în medicină  
Colegiul Național de Medicină și Farmacie,  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Actualitatea temei.** Actualmente, când viața înaintea persoanei solicitări tot mai intense și mai dificile, psihologii devin tot mai interesați de domeniul stresului profesional, de cercetarea raportului dintre dificultatea sarcinii cu care se confruntă omul și starea lui emoțională.

În societate se schimbă atitudinea oamenilor față de serviciul lor. Oamenii pierd încrederea în stabilitatea lor socială și materială, în garanția locului de muncă. Devine mai evidentă concurența pentru un loc de muncă mai prestigios și mai bine plătit. Paralel are loc procesul specializării înguste în profesie și, în același timp, al globalizării cu ramurile conexe. Tot mai rapid se schimbă cerințele pieții de muncă. Scade ratingul unor profesii sociale – al profesorilor, cercetătorilor, precum și al lucrătorilor medicali. Ca urmare, crește încordarea psihică și emoțională, care este legată de stresul la locul de muncă, care se manifestă prin anxietate, depresie, sindromul arderii emoționale, dereglări psihosomatice, dependență de substanțele psihoactivante (inclusiv alcool, tranchilizanți ș.a.).

Faptul că medicul se poate îmbolnăvi, deși e firesc, pare a fi un pic paradoxal. Or, cine altul știe mai bine a se feri de boli, dacă nu medicul? Cu părere de rău, însă medicii se îmbolnăvesc frecvent. Și nu e nimic de mirare aici: doar se știe că lucrul medicilor este însoțit de o mare tensiune nervoasă. Ei sunt puși permanent în situația de a-și înăbuși emoțiile, iar aceasta influențează negativ asupra sistemului nervos central. Asupra sănătății au consecințe negative gările de noapte și cele de o zi și o noapte, operațiile istovitoare și care te suprasolicitează emoțional.

Nu putem uita nici faptul că doctorul e făcut răspunzător și pentru medicina imperfectă, și că uneori lui i se înaintea pretenții neîntemeiate. Supraefortul

în muncă, însoțit de lipsa sistematică de timp, presingul informațional, de asemenea, au efecte nedorite asupra sănătății medicului [4].

Ca și în cariera militară sau în cea de aviator, profesiunea de medic implică anumite primejdii, printre care cităm: „înțepătura anatomică” la necropsii, contaminarea de o boală contagioasă (în timpul epidemiilor, în timpul îngrijirii curente a bolnavilor de boli infecțioase epidemice sau de tuberculoză), reacțiile alergice la unele medicamente, expunerea la agresivitatea bolnavilor mintali etc. Medicina este, la fel, o profesiune obositoare, care se exercită în mare tensiune psihică, astfel încât poate fi considerată o „muncă grea” din punct de vedere al creierului și al „inimii”.

Statisticile de acum câteva decenii arătau că medicina făcea parte din profesiunile care scurtează viața, totodată cu morbiditate crescută. Unele specialități sunt mai riscante decât altele. Warren, cercetând 82.441 de decese ale medicilor americani între anii 1930 și 1954, găsește că vârsta medie a morții radiologilor este cu 5,2 ani mai scăzută decât vârsta medie generală, iar March constată că leucemiile sunt de 3-10 ori mai frecvente la radiologi decât în alte specialități [5]. Este bine cunoscută și infectarea profesională cu lues a chirurgilor, ginecologilor-obstetricieni etc.

Medicii constituie o categorie profesională destul de frecvent afectată de o patologie majoră (de ex., cardiovasculară), condiționată în mare măsură de stresul profesional, deși cunoștințele de specialitate (ignorare adeseori) ar putea contribui la o limitare a îmbolnăvirilor (adevăr parțial valabil referitor, în special, la bolile ușoare). Subiectul acesta este deosebit de complex și incitant, meritând o adoptare mult mai amplă.

Medicina și sănătatea sunt, din punctul de vedere al societății, două noțiuni legate reciproc, ce stau la baza aprecierii valorii vieții fiecărui om în parte. Încă S. P. Botkin spunea că studierea omului și a naturii ce-l înconjoară în interconexiune, cu scopul de a preveni maladia, de a trata sau de a ameliora starea lui, constituie acel domeniu al științei care e cunoscut sub denumirea de „medicină”.

După cum remarcă E. Popușoi și C. Ețco, profesia de medic însumează un șir de particularități care o deosebesc de alte profesii. Principala particularitate este determinată de obiectul de bază al activității – omul bolnav. A doua particularitate constă în complexitatea extraordinară și dinamismul obiectului de bază al activității profesionale a medicului – organismul

omului afectat de maladie. A treia particularitate este eroismul cotidian. A patra particularitate constă în faptul că nu există o altă profesie pentru care erorile și neglijarea să fie atât de dăunătoare ca în cazul medicului, deoarece erorile de diagnostic și tratament pun în pericol viața omului [4].

Identificarea aspectelor empirice, adică a consecințelor afective ale exercitării profesiei de medic și gruparea lor în două categorii-modalități de coping: eficient și ineficient atât în raport cu sarcinile profesionale, cât și față de starea proprie psihosomatică, se prezintă ca un pas ulterior, care urmează să aducă informație în scopul formulării răspunsurilor-recomandări din lucrarea de față.

Reieșind din cele expuse, ne-am propus drept scop identificarea și examinarea anumitor aspecte ale afectivității medicilor în funcție de durata profesării în domeniu.

**Material și metode.** În articolul de față, de rând cu analiza considerațiilor teoretice privind stresul profesional la medici și solicitările față de profesia de medic care favorizează manifestarea lui în cadrul acestei activități, prezentăm un studiu al problemei date. Am pornit de la problema-comandă socială, care afirmă că identificarea anumitor aspecte ale stresului profesional la medici și examinarea lor din punct de vedere al duratei profesării în domeniu și dificultatea sarcinii profesionale pot oferi informație pentru măsurile de profilaxie a stresului profesional, de modelare a unor conduite cu conținut adaptiv, pe care urmează să le aplice psihologii încadrați în instituțiile medicale.

**Obiectul studiului a fost** activitatea profesională a medicilor, ca o condiție favorizantă a stresului profesional. Eșantionul cercetat a cuprins 60 de medici de la CNȘPMU, cu vârsta cuprinsă între 23 și 60 de ani. În selectarea eșantionului s-a ținut cont de vechimea în muncă: 30 medici cu vechimea în muncă de la 1 la 14 ani și 30 – de la 15 la 35 de ani.

Pentru aprecierea propriilor stări psihice a fost utilizat testul „Autoaprecierea stărilor psihice” (Eysenck) [1]. În rezultatul aplicării testului au fost obținute date pentru compararea a două grupuri separat, care sunt prezentate în figura 1.

Realizăm o oarecare diferență în manifestarea anxietății, agresivității, rigidității, constatând un spor al valorilor la primele două stări psihice la medicii cu vechimea în muncă peste 15 ani, iar la rigiditate – pentru cei cu vechimea în muncă până la 15 ani.

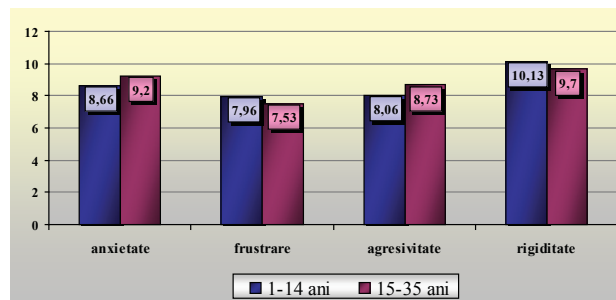


Figura 1. Prezentare grafică a mediilor pentru două grupuri de subiecți la testul „Autoaprecierea stărilor psihice” (Eysenck).

În tabelul 1 este prezentat procentajul pentru comparație a două grupuri de subiecți.

Tabelul 1

**Procentajul pentru două grupuri de subiecți la testul „Autoaprecierea stărilor psihice” (Eysenck)**

Starea psihică	Vechime în muncă	Nivel jos	Nivel mediu	Nivel înalt
Anxietate	1-14 ani	43,3%	46,7%	10,0%
	15-35 ani	33,3%	60,0%	6,7%
Frustrare	1-14 ani	56,7%	40,0%	3,3%
	15-35 ani	56,7%	33,3%	10,0%
Agresivitate	1-14 ani	46,7%	43,3%	10,0%
	15-35 ani	43,3%	50,0%	6,7%
Rigiditate	1-14 ani	20,0%	63,3%	16,7%
	15-35 ani	30,0%	56,6%	13,4%

Datele din tabel ne arată că grupul cu vechime în muncă de 1-14 ani a acumulat 10,0% – nivel mai înalt de cel mediu – la anxietate și grupul cu vechime în muncă de 15-35 ani au acumulat mai puțin, și anume 6,7%. Astfel, se poate vorbi despre o frecvență mai mare a persoanelor anxioase în grupul specialiștilor tineri – lucru firesc, determinat de necesitatea de acumulare a experienței. De fapt, mai anxioși se prezintă persoanele cu vechime în muncă până la 14 ani, moment care ne atenționează în activitatea de asistență psihologică a tinerilor specialiști.

Nivel mai înalt de medie la frustrare au demonstrat 3,3% din grupul cu vechimea în muncă de 1-14 ani, iar grupul cu vechime în muncă de 15-35 de ani au acumulat un procentaj mai mare – 10,0%. În acest caz, efectele frustrării se atestă mai frecvent în grupul specialiștilor cu vechime în muncă mai mare de 15 ani.

Procentajul la agresivitate cu nivel mai înalt de medie este în grupul cu vechime în muncă de 1-14, ani comparativ cu grupul cu vechime în muncă de 15-35 de ani, respectiv 10,0% și 6,7%. Probabil, experiența conduce spre noi strategii de rezolvare a situațiilor dificile profesionale, reducând tendințele distructiv-agresive.



La fel și procentajul rigidității este mai mare la grupul cu vechimea în muncă de până la 15 ani, comparativ cu grupul cu vechimea în muncă de peste 15 ani, și anume 16,7% și 13,4%, moment care indică, după părerea noastră, la raportul dintre experiența de muncă și capacitatea de a rezolva creativ problemele profesionale.

Aplicarea metodei „Nivelul arderii profesionale” (Boico) oferă o caracterizare a diferitelor stări afective, pentru ca în final să se poată deduce asupra consecințelor activității profesionale: lipsa sau prezența simptomelor „arderii emoționale”. În conformitate cu scopul propus, am efectuat calcule pentru cele două grupuri de subiecți (tabelul 2, figura 2).

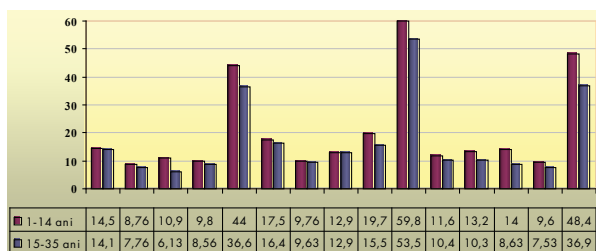


Figura 2. Prezentare grafică a mediilor pentru două grupuri de subiecți la testul „Nivelul arderii emoționale”.

Tabelul 2

**Mediile pentru două grupuri de subiecți la testul „Nivelul arderii emoționale”**

	Vechime în muncă	Media
Retrăirea situațiilor psihotraumatizante	1-14 ani	14,53
	15-35 ani	14,10
Insatisfacție de sine	1-14 ani	8,77
	15-35 ani	7,77
Situație de „Punere la colț,,	1-14 ani	10,90
	15-35 ani	6,13
Neliniște și depresie	1-14 ani	9,80
	15-35 ani	8,57
TENSIONARE	1-14 ani	44,00
	15-35 ani	36,57
Răspuns select emoțional inadecvat	1-14 ani	17,47
	15-35 ani	16,40
Dezorientare emoțional-morală	1-14 ani	9,77
	15-35 ani	9,63
Extinderea sferei de economie a emoțiilor	1-14 ani	12,90
	15-35 ani	12,90
Reducerea obligațiilor profesionale	1-14 ani	19,70
	15-35 ani	15,50
REZISTENȚĂ	1-14 ani	59,83
	15-35 ani	53,47
Deficit emoțional	1-14 ani	11,63
	15-35 ani	10,37
Eschivare emoțională	1-14 ani	13,23
	15-35 ani	10,33
Eschivare personală (depersonalizare)	1-14 ani	13,97
	15-35 ani	8,63
Dereglări psihosomatice și psihovegetative	1-14 ani	9,60
	15-35 ani	7,53
EXTENUARE	1-14 ani	48,43
	15-35 ani	36,87

Astfel, putem conchide:

- indicii mai înalți ai insatisfacției de sine (8,77 față de 7,77), situației de a fi „pus la colț” de circumstanțe (10,9 față de 6,13), neliniștii și depresiei (9,8 față de 8,57) la subiecții din categoria medicilor cu vechime în muncă de până la 15 ani, ne demonstrează o stare de tensionare mai pronunțată (44,0 față de 36,57);

- la fel, grupul cu vechimea în muncă de 1-14 ani a demonstrat indici mai înalți la: răspuns select emoțional inadecvat (17,5 față de 16,4), reducerea obligațiilor profesionale (19,7 față de 15,5), de unde și rezultă o stare de rezistență mai pronunțată (59,83 față de 53,5);

- indicii mai înalți pentru deficitul emoțional (11,63 față de 10,4), eschivarea emoțională (13,23 față de 10,33), eschivarea personală (depersonalizare) (13,96 față de 8,63), dereglările psihosomatice și psihovegetative (9,6 față de 7,53) la medicii cu vechime în muncă de până la 15 ani, ne mărturisesc despre o stare de extenuare mai evidentă (48,43 față de 36,9).

În tabelul 3 este reprezentat procentajul pentru compararea a celor două grupuri de subiecți la testul „Nivelul arderii emoționale”.

Conform rezultatelor expuse în tabel, putem concluziona următoarele:

- indici înalți pentru retrăirea situațiilor psihotraumatizante (40,0% față de 36,7%) au demonstrat grupul de medici cu vechime în muncă de peste 15 ani;

- la fel, pentru insatisfacția de sine grupul cu vechime în muncă de peste 15 ani a acumulat scor mai înalt (6,7% față de 0%);

- la situația de a fi „pus la colț”, grupul cu vechime în muncă de până la 15 ani a demonstrat indici mai înalți (26,7% față de 9,9%);

- același grup a acumulat indici înalți la răspunsul select emoțional-inadecvat (40,1% față de 33,3%);

- pentru extinderea sferei de economie a emoțiilor indici mai înalți au fost atestați în grupul de su-

Tabelul 3

## Procentajul pentru două grupuri de subiecți la testul „Nivelul arderii emoționale”

	<i>Vechime în muncă</i>	<i>Simptom neformat</i>	<i>Simptom în formare</i>	<i>Simptom format</i>	<i>Ardere emoțională</i>
<b>Retrăirea situațiilor psihotraumatizante</b>	1-14 ani	33,3 %	16,7 %	13,3 %	36,7 %
	15-35 ani	40,0 %	16,7 %	3,3 %	40,0 %
<b>Insatisfacția de sine</b>	1-14 ani	60,0 %	36,7 %	3,3 %	0 %
	15-35 ani	56,7 %	36,6 %	0 %	6,7 %
<b>Situație de „Punere la colț,,</b>	1-14 ani	56,7 %	13,3 %	3,3 %	26,7 %
	15-35 ani	76,7 %	6,7 %	6,7 %	9,9 %
<b>Neliniște și depresie</b>	1-14 ani	56,7 %	20,0 %	13,3 %	10,0 %
	15-35 ani	66,7 %	19,9 %	6,7 %	6,7 %
<b>TENSIONARE</b>	1-14 ani	40,0 %	40,2 %	19,8 %	
	15-35 ani	53,3 %	30,0 %	16,7 %	
<b>Răspuns select emoțional inadecvat</b>	1-14 ani	13,3 %	33,3 %	13,3 %	40,1 %
	15-35 ani	6,7 %	40,0 %	20,0 %	33,3 %
<b>Dezorientare emoțional-morală</b>	1-14 ani	46,6 %	39,9 %	6,7 %	6,7 %
	15-35 ani	46,7 %	33,3 %	13,3 %	6,7 %
<b>Extinderea sferei de economie a emoțiilor</b>	1-14 ani	43,3 %	20,0 %	6,7 %	30,0 %
	15-35 ani	46,7 %	10,0 %	6,7 %	36,6 %
<b>Reducerea obligațiilor profesionale</b>	1-14 ani	6,7 %	23,3 %	13,3 %	56,6 %
	15-35 ani	20,0 %	40,0 %	6,7 %	33,3 %
<b>REZISTENȚĂ</b>	1-14 ani	6,7 %	43,3 %	50,0 %	
	15-35 ani	20,0 %	43,6 %	36,4 %	
<b>Deficit emoțional</b>	1-14 ani	26,7 %	53,3 %	6,7 %	13,3 %
	15-35 ani	53,3 %	13,3 %	10,0 %	23,4 %
<b>Eschivare emoțională</b>	1-14 ani	26,7 %	40,0 %	16,7 %	16,6 %
	15-35 ani	50,0 %	36,8 %	3,3 %	10,0 %
<b>Eschivare personală (depersonalizare)</b>	1-14 ani	36,7 %	26,7 %	3,3 %	33,3 %
	15-35 ani	66,7 %	23,3 %	0 %	10,0 %
<b>Dereglări psihosomatice și psihovegetative</b>	1-14 ani	53,3 %	36,7 %	0 %	10,0 %
	15-35 ani	76,7 %	16,7 %	0 %	6,6 %
<b>EXTENUARE</b>	1-14 ani	33,3 %	36,7 %	30,0 %	
	15-35 ani	56,7 %	26,6 %	16,7 %	

biecți cu vechime în muncă de peste 15 ani (36,6% față de 30,0%);

- indici mai înalți la reducerea obligațiilor profesionale a demonstrat grupul cu vechime în muncă de până la 15 ani (56,6% față de 33,3%);

- la deficitul emoțional sunt mai înalți indicii grupului cu vechime în muncă de peste 15 ani (23,4% față de 13,3%);

- indici mai înalți pentru eschivare personală (depersonalizare) au acumulat medicii cu vechime în muncă de până la 15 ani (33,3% față de 10,0%). Situația de eschivare se prezintă, astfel, ca un fenomen mai nou pentru cei ce profesază în medicină, caracterizându-i pe medicii mai tineri. Această situație este condiționată probabil și de caracteristicile timpului, de solicitarea mai intensă a persoanei în contextul social actual, condiții în care are loc o renunțare la anumite stări afective în scop de menținere a unui nivel

oportun al trăirilor. Or, calitatea dată poate avea și un aspect pozitiv, răspunzând imperativului „*Susține-te pe tine!*” pentru a putea „*Susține pe alții!*”.

Analiza datelor obținute în cadrul cercetării empirice ne permite să concluzionăm că fenomenul arderii profesional-emoționale se manifestă mai intens în grupul medicilor cu o vechime în muncă de până la 15 ani, îndeosebi provocând simptomele situației de „punere la colț”, reducerea obligațiilor profesionale, eschivarea personală (depersonalizarea) și extenuarea. Dacă ținem cont de analiza procentuală a eșantioanelor separate, sunt acumulate unele scoruri mai înalte de grupul de medici cu vechime în muncă mai mare de 15 ani, care denotă ardere profesional-emoțională. În plus, eșantionul a fost selectat din rândurile medicilor de la Medicina de Urgență, respectiv e nevoie să se țină cont de câteva aspecte ale acestui eșantion:

- sectorul dat se remarcă prin sarcina profesională deosebit de dificilă și condiții de muncă stresante;
- fluctuația cadrelor în acest sector este înaltă – medicii aleg alte domenii, mai puțin dificile;
- cadrele care „rezistă” (care au o vechime de muncă de peste 15 ani), probabil, posedă un profil afectiv-volitiv deosebit, fiind caracterizați de capacități înalte de înfruntare a situațiilor stresante – de monitorizare a afectivității;
- cadrele cu o vechime de muncă de până la 15 ani trec printr-o perioadă de adaptare la condițiile dificile de muncă.

#### Bibliografie selectivă

1. Ețco C., Fornea I. *Practicum la psihologia generală*. Ed. Poligrafică „Medicina” al USMF. Chișinău, 2003, 391 p.
2. Iamadescu I. *Manual de psihologie medicală*. Ed. Infomedica, București, 1995, 280 p.
3. Popușoi E., Ețco C. *Valori morale în medicină*. Ed. Poligrafică „Medicina” al USMF. Chișinău, 1999, 216 p.
4. Săhleanu V., Athanasiu A. *Psihologia profesiei medicale*. Ed. Academică, București, 1973, 182 p.

#### Rezumat

Sunt prezentate rezultatele investigației psihologice pentru identificarea anumitor aspecte ale stresului profesional la medicii care activează în domeniul asistenței medicale de urgență și examinarea lor din punct de vedere al duratei profesării în domeniu. Prin calcule statistice se stabilește că nu se remarcă diferențe semnificative între stările psihice și starea emoțională, determinate de vechimea în muncă a medicilor. Însă analiza datelor obținute în cadrul

cercetării empirice, ținând cont de analiza procentuală a eșantioanelor separate, ne permite să concluzionăm că sunt acumulate unele scoruri mai înalte de către grupul de medici cu vechime în muncă mai mare de 15 ani, care denotă ardere profesional-emoțională.

#### Summary

These are the results of psychological investigation to identify certain aspects of occupational stress in doctors working in emergency care and their examination in terms of duration of professional career in the field. The statistical calculations determine that there are no significant differences between the mental and emotional states, determined by doctors' work experience. But analysis of data from empirical research, taking into account the percentage of analysis of separate samples, allows us to conclude that higher scores are accumulated by some group of doctors with work experience of more than 15 years, indicating burning professionally and emotionally.

#### Резюме

Представлены результаты психологического исследования для идентификации некоторых аспектов профессионального стресса у врачей, работающих в области скорой медицинской помощи, и их анализ с точки зрения стажа работы в данной отрасли. В результате статистической обработки данных не было обнаружено существенных различий между психическими состояниями и проявлениями эмоциональности у врачей с различным стажем работы. Но собранный в ходе эмпирического исследования материал был подвергнут тщательному процентному анализу, в результате которого были получены данные, свидетельствующие о наличии признаков эмоционального выгорания в группе врачей со стажем работы свыше 15 лет.

## INVESTIGAȚII ȘI DIAGNOSTIC. STUDII ȘI SINTEZĂ

### VALOAREA SENZITIVĂ A METODELOR RADIOIMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICAREA COLITEI ULCEROASE NESPECIFICE

*Vladimir Hotineanu*<sup>1</sup>, dr. hab. med., prof. univ.;

*Valeriu Pripa*<sup>2</sup>, dr. med.;

*Tudor Timiș*<sup>1</sup>, dr. med., conf. univ.

<sup>1</sup>USMF "Nicolae Testemitanu", <sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Actualmente este recunoscută definiția propusă de Lumb în anul 1984, conform căreia colita ulceroasă nespecifică (CUN) este una dintre formele nozologice principale ale inflamației cronice nespecifice a tractului gastrointestinal, care se caracterizează printr-o etiopatogenie obscură, evoluție cronică recidivantă, cu ondulări de sezon accentuate, alterează mai frecvent rectul, colonul sigmoid și cel descendent. Recăderile evolutive ordinare implică în procesul inflamator-distructiv nespecific tot traseul colonic, mai rar porțiunea terminală a ileonului (ileită retrogradă) [ 9, 17 ].

Din punct de vedere morfofopatologic, are loc ulcerarea difuză a mucoasei și submucoasei colonului, cu fibroză ulterioară, care conduce la scurtarea intestinului gros, stenoza lumenului, pierderea capacității funcționale care, în rezultat, vor duce la dezvoltarea complicațiilor locale și sistemice. Frecvența colitei ulceroase nespecifice constituie 80 cazuri la 100000 locuitori.

Astăzi colita ulceroasă nespecifică mai este numită *colită catarală, colită parietală, colită ulceroasă idiopatică, colită ulcero-necrotică, rectocolită hemoragică, rectocolită mucopurulentă, rectocolită ulcero-hemoragică* (RCUH). În majoritatea cazurilor, colita ulceroasă nespecifică primar este diagnosticată la vârsta de 15-30 de ani. Incidența CUN în raport cu vârsta este bimodală, cu un vârf în decadele 21-40 de ani și al doilea vârf în decada 41-60 de ani. Scopul principal al acestui studiu a fost evaluarea metodelor de diagnostic al colitelor ulceroase nespecifice și aprecierea valorii senzitive a acestor metode.

**Material și metode.** În scopul evaluării metodelor de diagnostic al colitelor ulceroase nespecifice și complicațiilor lor, aprecierea valorii diagnostice a metodelor radioimagine, reevaluării indicațiilor și tratamentului terapeutic sau chirurgical al CUN, am considerat utilă o analiză retrospectivă a 102 pacienți

care au fost tratați în Clinica de Terapie nr. 4, secția de gastroenterologie, și în Clinica de Chirurgie nr. 2, secția colorectală, a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, în perioada 1 ianuarie 2007 – 1 ianuarie 2011. Dintr-un total de 102 bolnavi induși în studiu, 56 (54,9%) au fost de sex masculin și 46 (45,1%) de sex feminin.

Maladia este predominantă în intervalele de vârstă 21-40 ani și 41-60 ani, constituind respectiv 55 pacienți și 32 pacienți, restul sunt: până la 20 de ani – 6 bolnavi, după 60 de ani – 9. Vârsta medie a bolnavilor incluși în studiu a fost de 35,6 ani±2,4 ani.

Tabelul 1

**Repartiția după vârstă a pacienților investigați la CUN**

Total	Până la 20 ani		21-40 ani		41-60 ani		După 60 ani	
	Nu- măr ab- solut	%	Nu- măr ab- solut	%	Nu- măr ab- solut	%	Nu- măr ab- solut	%
102	6	5,9	55	53,9	32	31,37	9	8,83

În perioada studiului au fost înregistrate 90 de internări programate și 12 internări de urgență. Internarea de urgență a fost indicată în cazurile de megacolon, ulceratii cu aspect de „buton de cămașă”, hemoragii, stenoză și suspiciune la cancer de colon. Din cei 102 pacienți internați cu colită nespecifică ulceroasă 32 de bolnavi au fost supuși intervenției chirurgicale.

S-a observat existența unei corelații între durata maladiei și nivelul leziunii colonice. Astfel, la 49 (48,2%) pacienți maladia a avut o vechime de până la 6 luni, la 32 (31,37%) – până la 1 an, la 16 (15,69%) – mai mult de 2 ani, la 5 (4,92%) bolnavi – mai mult de 10 ani. Ulterior 2 din 5 pacienți cu durata bolii mai mult de 10 ani au suportat colectomie profilactică pentru displazia epitelială gradele II-III.

La 15 (14,71%) pacienți, la spitalizare diagnosticul de colită ulceroasă nespecifică a fost stabilit primar. Forma cronică continuă a maladiei a fost diagnosticată la 23 (22,55%) bolnavi. Cea mai caracteristică a fost forma cronică recidivantă de CUN – 64 (62,74%) cazuri. Toți pacienții din cadrul studiului, atât operați, cât și neoperați, au fost evaluați în dinamică în funcție de forma evoluției și extinderea maladiei. Studiul a prevăzut metodele examinărilor instrumentale a bolnavilor cu colită ulceroasă nespecifică și rezultatele acestora în urma tratamentului chirurgical și medicamentos.



Studiul a fost efectuat după următorul algoritim:

- Anamneza și examenul clinic
- Irigoscopie tradițională
- Contrastarea primară dublă
- Colonoscopie cu biopsie
- Rectoromanoscopie.

**Rezultate și discuții.** Tabloul clinic al pacienților cu colită ulceroasă nespecifică s-a caracterizat prin următoarele manifestări: dureri surde, colicative în abdomen – 67% (89 pacienți), grețuri – 54% (73 p.), inapetență – 22% (28 p.), tenesme chinuitoare – 39% (57 p.). Frecvent au fost documentate deteriorări sistemice ale CUN. Cea mai mare proporție a revenit manifestărilor hepatobiliare, urologice, osteoarticulare, dermatologice, oftalmologice (figura 1).

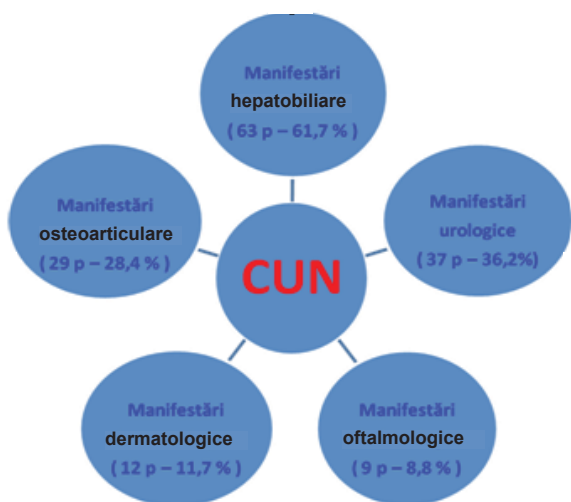


Figura 1. Deteriorări sistemice ale CUN.

Corecție chirurgicală au necesitat 32 (31,37%) de pacienți: 12 pacienți – după indicații urgente și 20 – după indicații programate.

**Semiologia radioimagică a CUN.** Pentru determinarea semiologiei radioimagistice a manifestărilor CUN și pentru definirea unei tactici de tratament adecvat și corect, s-au utilizat următoarele metode imagistice de investigație: irigoscopie tradițională – 100 pacienți (98%), contrastarea primară dublă – 3 (2,9%), colonoscopie – 87 (85,3%), rectomanoscopie – 64 bolnavi (62,7 %).

Aprecierea radiologică a CUN a fost efectuată prin marcarea manifestărilor radiologice prezentate la pacienții în studiu la internare programată sau de urgență. La irigoscopia tradițională au fost supuși 100 (98%) pacienți. Semiologia acestei metode este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

**Semiologia irigoscopiei tradiționale (clisma baritată) la pacienții din studiu**

Semiologia irigoscopică	Număr absolut de pacienți	%
Microcolon	2	2
Diverticuloza colonică	8	8
Dolicocolon	27	27
Polipi colonici	19	19
Strictura porțiunii proximale de colon	31	31
Ulcere profunde (ulcerații “în buton de cămașă”)	14	14
Aspect granular al mucoasei	35	35
Dublul contur prin infiltrarea bariului între mucoasă și submucoasă	18	18
Modificări de tip polipoid	16	16
Dispariția haustrelor	31	31
Lărgirea spațiului presacral	19	19
Îngustarea rectului, scurtarea colonului	16	16
Megacolon toxic	9	9
Pliurile mucoase îngroșate, neregulate	58	58



Figura 2. Colită ulceroasă avansată: colon ca “un tub de sticlă”, cu pierderea structurii normale.

Contrastarea primară dublă a fost aplicată la 3 pacienți (2,9%).

Tabelul 3

**Semiologia radiologică cu dublu contrast la pacienții din studiu**

Semiologia radiografică	Număr absolut de pacienți	%
Reducerea distensibilității, scurtarea și dehaustrarea colonului	1	33,33

Ulcerații (spiculi marginali)	3	100
Pseudopolipi	2	66,67
Dilatarea ileonului terminal (ileita de reflux)	2	66,67

Colonoscopia a fost efectuată la 87 de pacienți (85,3%). Semiologia endoscopică a procesului inflamator nespecific s-a manifestat prin afectarea următoarelor segmente ale intestinului gros: porțiunile rectosigmei – 29 cazuri (28,43%); colon stâng – 43 cazuri (42,16%); colon subtotal – 24 cazuri (23,53%) și colon total – 6 cazuri (5,88%).

Tabelul 4

**Semiologia colonoscopică la pacienții aflați în studiu**

Leziuni colonoscopice	Număr absolut de pacienți	%
Neoplasmul colorectal	6	6,9
Polipi colorectali	16	18,4
Coprolitiază	36	41,4
Modificarea patternului vascular	38	43,7
Mucoasă cu aspect granular	22	25,3
Friabilitate	49	56,3
Ulcerații mici, superficiale, cu exsudat mucopurulent	43	49,4
Edem și hiperemie	56	64,4
Sângerare spontană și la atingere	21	24,1
Edem de valve Houston	13	14,9
Dispariția haustrelor	33	37,9
Îngustarea lumenului	27	31
Pseudopolipi	18	20,7

O altă metodă de diagnostic folosită a fost rectomanoscopia, care a permis vizualizarea colonului, fiind aplicate la 64 pacienți (62,7 %).

Tabelul 5

**Semiologia rectomanoscopică la pacienții din studiu**

Semiologia rectomanoscopică	Număr absolut de pacienți (total=22)	%
Eritem difuz și continuu, cu ștergerea desenului vascular normal	11	50
Aspect granular, congestiv al mucoasei – «mucoasa plânge cu lacrimi de sânge»	5	22,7
Exsudat mucopurulent și hemoragic	9	40,9
Ulcerații neregulate, situate pe o mucoasă patologică	13	59,1

Tabelul 6

**Leziuni cicatriceale (42 cazuri)**

Semiologia rectomanoscopică	Număr absolut de pacienți	%
Cicatrice ulceroase	29	69
Pseudopolipi	11	26,2
Ștergerea haustrelor	21	50
Colon scurt, rigid, tubular	14	33,33
Stenoze scurte	7	16,67

**Concluzii.** Colita ulceroasă nespecifică este o entitate nozologică de importanță deosebită în patologia digestivă prin implicațiile de ordin medical și economic pe care le presupune. Elementele de bază ale principalelor modificări apărute la nivelul mucoasei colonice, în special în cazurile cu durată lungă de evoluție a bolii, sunt: ulcerările cu exsudat mucopurulent, friabilitatea, edemul și hiperemia. Metodele de elecție de screening și diagnostic pentru CUN s-au dovedit a fi colonoscopia, cu o sensibilitate de 82%, și irigoscopia, cu o sensibilitate de 65%. Se înregistrează o incidență a CUN în raport cu vârsta care este bimodală, cu un vârf în decadele 21-40 de ani și al doilea vârf în decadele 41-60 de ani.

**Bibliografie selectivă**

- Iliăș T, Frățilă O., Maghiar T. *Corelații endoscopice și histopatologice în rectocolita ulcerohemoragică (RCUH)*, Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, vol. XII, 2007, p. 61-67.
- Hotineanu V. *Criteriile de selecție a bolnavilor cu rectocolită ulcerohemoragică și purulentă pentru etapa reconstructivă*. În: Materialele celui de-al XIX-lea Congres Național de Chirurgie, București, 18-22 mai, 1998, p. 194-195.
- Timiș T. *Etiologia și patogeniza colitei ulceroase nespecifice: concepții moderne*. În: Curier medical, 2000, nr. 4-6, p. 27-31.
- Hotineanu V.T., Hotineanu R. I. *Rezultatele studiului epidemiologic a colitei ulceroase nespecifice în rândurile populației Republicii Moldova*. În: Materialele Conferinței practico-științifice dedicate jubileului de 180 de ani de la înființarea Spitalului Clinic Republican, Chișinău, 26 decembrie 1997, p. 163-164.
- Hotineanu V.T., Pripa V. M., Anton Gh. *Valoarea examenului imagistic în screeningul operatoriu al pacienților cu colită ulceroasă nespecifică*. În: Materialele I Congres al imagiștilor și radioterapeuților din R. Moldova, Chișinău, 5-6 octombrie 2000, p. 96-97.
- Балтайтис Ю.В., Кушнир В.Е., Корсуновский

А.И. Неспецифический язвенный колит. Киев, Изд. Здоров'я, 1986, 192 с.

#### Rezumat

Studiul este bazat pe analiza rezultatelor investigațiilor radioimagistice ale unui lot de 102 de pacienți cu colita ulceroasă nespecifică, tratați în Clinica de Chirurgie nr. 2, secția colorectală, a IMSP SCR în perioada 1 ianuarie 2007 – 1 ianuarie 2011. Scopul principal al acestui studiu a fost evaluarea metodelor de diagnostic al colitelor ulceroase nespecifice și aprecierea valorii lor senzitive. Analizând rezultatele investigațiilor radioimagistice, am ajuns la concluzia că cele mai utile explorări radioimagistice în stabilirea diagnosticului pozitiv și aprecierea dinamicii procesului inflamator nespecific din colon au fost fibrocolonoscopia, cu o valoare senzitivă de diagnostic de 82%, și irigoscopia, cu o valoare senzitivă de 65%.

#### Summary

The carried out study is based on the radiological investigations' analysis of 102 patients with nonspecific ulcerative, treated in the Surgery nr. 2 clinics, colorectal department of the PMSI Clinical Republican Hospital during 1.01.2007 – 1.01.2011. The main objective of this study is the evaluation of the different diagnostic modalities of nonspecific ulcerative colitis with their sensitivity determination. Radiological investigations' analysis permitted to stipulate that fibrocolonoscopy (sensitivity 82%) and irigoscopy (sensitivity 65%) are the most sensitive imaging methods in the positive diagnosis determination as well as dynamic monitoring of nonspecific ulcerative colitis.

#### Резюме

Был проведен анализ рентгенологических исследований 102 пациентов с неспецифическим язвенным колитом, пролеченных в клинике хирургии № 2, отделение колоректальной хирургии Республиканской Клинической Больницы в период 1.01.2007 – 1.01.2011. Основной целью этого исследования было определение чувствительности различных диагностических методик при диагностике неспецифического язвенного колита. Анализ визуализирующих методов исследования позволил определить, что фиброколоноскопия (чувствительность 82%) и иригоскопия (чувствительность 65%) являются наиболее чувствительными методами исследования при установлении положительного диагноза и динамического мониторинга неспецифического язвенного колита.

## ASPECTUL ANATOMO-MORFOLOGIC AL REGIUNII RECTALE ÎN CERCETAREA IMAGISTICĂ PRIN REZONANȚA MAGNETICĂ

*Simion MARGA*, dr med.,  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Cunoașterea precisă la etapa preoperativă a extinderii tumorii în relație cu aceste structuri anatomice importante este necesară pentru planificarea intervenției chirurgicale, deoarece această informație poate influența asupra modificării metodei operatoiei folosite și asupra utilizării terapiei preoperative. Acest deziderat poate fi realizat doar prin cunoașterea detaliată a datelor anatomice oferite de imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

**Material și metode.** Investigațiile prin IRM au fost efectuate la sistemul „Magnetom Open” 0.2 Tesla, firma „Siemens”, secția RM și IRM a IMSP Spitalul Clinic Republican, or. Chișinău. Tehnicile folosite au fost cele tradiționale – T1w se, T1w tirm cu supresie de grăsime, T2w tse, combinate cu cele rapide în apnee (T1w fl2d breath-hold), aplicând tehnici multipanare, uneori pentru aceleași tehnici. Imaginile obținute au fost comparate cu rezultatele anatomotopografice și histomorfologice ale pieselor operatorii.

**Rezultate și discuții.** Ca referință au fost utilizate secțiunile obținute la investigația IRM, comparate cu secțiunile anatomomorfologice de la acest nivel [4].

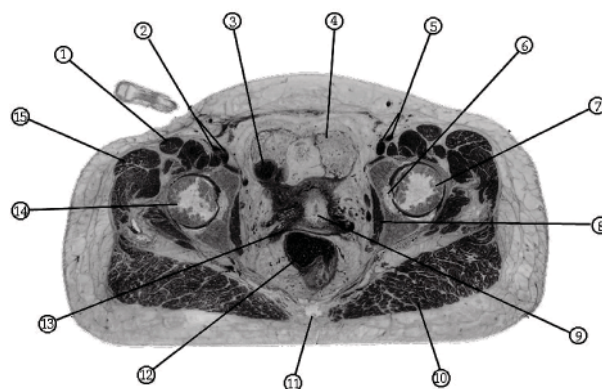


Figura 1. 1 – m. tensor fascia lata; 2 – artera și vena iliacă externă dreaptă; 3 – ilius; 4 – țesut adipos paravezical; 5 – artera și vena iliacă externă stângă; 6 – ligamentul teres femural; 7 – capul femural; 8 – m. obturator intern; 9 – uterul; 10 – m. gluteus maximus; 11 – coccisul; 12 – rectul; 13 – tubul uterin pe dreapta, 14 – capul femural; 15 – m. tensor fascia lata.

Structurile anatomice importante sunt: reflecția peritoneală în relație cu colonul și rectul; septul uro-



genital în pelvis; plexurile nervoase în pelvis; mezo-colonul, mezorectul, fascia mezorectală și fascia retroperineală; peretele normal al intestinului gros.

1. **Septul urogenital.** Fascia Denonvillier sau septul urogenital reprezintă o teacă avasculară, care își are originea în diafragma pelviană embrionară. Această structură servește pentru separarea rectului și a structurilor perirectale (hindgut) dorsale de organele urogenitale. Cercetările recente detaliate embriologice și anatomice au demonstrat că acesta este prezent atât la bărbați, cât și la femei [2]. El este alcătuit din fibre elastice, colagen și celule musculare netede, împreună cu fibre nervoase care își au originea din plexul inferior hipogastric autonom. În perioada embrionară, septul este format din comprimarea locală a țesutului mezenchim conjunctiv. La bărbați, această fascie bine dezvoltată dă naștere la suprafața anterioară a rectului, având un luciu distinct (fascia lui Denonvillier). La femei ea poartă denumirea de „sept rectovaginal”. La ambele sexe septul este vizibil la IRM ca un strat care dă un semnal slab și poate fi trasat în sus până la peritoneu [3, 4].



Figura 2. Imaginea axială la nivelul bazinului în secvența T1w. Sunt vizualizate cert fascia urogenitală (săgeți negre mici); rectul (săgeată surie mare); nodul limfatic mezorectal (săgeată albă mică); uterul (săgeată albă mare); vezica urinară (săgeată neagră mare).

2. **Plexul nervos pelvin.** Inervația viscerală pelvină vine din două surse de bază. Inervația simpatică descinde în jurul aortei și se contopește la începutul aortei mezenterice inferioare, formând plexul hipogastric superior exact sub bifurcația aortei. Plexul hipogastric superior formează o bifurcație și se împarte în doi nervi plexiformi hipogastrici, care coboară la 1-2 cm deasupra fiecărui ureter, pentru a se uni cu plexul inferior hipogastric. Nervii hipogastrici sunt legați direct cu spațiul retrorectal, traversând fascia presacrală și de multe ori aderent la fascia viscerală, atunci când rectul este tras spre partea anterioară. În timpul disecției pelviene este nevoie de o mare aten-

ție pentru a nu leza acești nervi. Nervii parasimpatici își au originea, ca *nervi erigentes*, din S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> și S<sub>4</sub>. Ei trec lateral 3 cm în spatele fasciei parietale, după ce o traversează pentru a se uni cu plexul hipogastric inferior, care este plasat sagital. La bărbați punctul central este marcat de vârful veziculei seminale; la femei jumătatea anterioară a plexului se sprijină pe treimea superioară a vaginului. El este plasat în plan median față de vase pe peretele lateral pelvin. Plexul formează o structură reticulată de o lungime până la 4 cm în planul sagital ce este vizualizată cu ușurință cu ajutorul IRM în proiecție parasagitală sau paracronală.



Figura 3. Imaginea sagitală la nivelul pelvisului în secvența T2w. Vizualizarea certă a plexului hipogastric inferior (încercuire și săgeată neagră).

### 3. Mezenterul din colon și învelișuri peritoneale

- **Cecum și colonul ascendent.** Pereții anteriori, mediali, laterali și inferiori ale cecului și colonului sunt acoperiți de seroasa care se prelungeste din peritoneul parietal. În procesul dezvoltării embrionului, mezenterul, care conține vasele ileocolice și colice de dreapta, devine aderent la peretele abdominal dorsal. Regiunea dorsală este lipsită de seroasă și fuzionează cu fascia adâncă a peretelui dorsal abdominal.

- **Colonul transversal** este acoperit complet cu seroasă, care se prelungeste în calitate de peritoneu visceral din ambele părți ale mezocolonului transversal. Colonul transversal atârna liber pe mezenterul său, care se întinde de la capătul de jos al rinichiului drept, trece peste a doua parte a duodenului și pancreas și ajunge până la polul inferior al rinichiului stâng.

- **Colonul descendent** Peritoneul acoperă peretele median al colonului descendent, continuând cu compartimentul infracolic și acoperă peretele anterior și lateral, până ajunge la canalul paracolic. Ca și în



cazul colonului ascendent, mezenterul rudimentar fuzionează cu fascia abdominală dorsală.

- *Colonul sigmoid* este asemănător cu colonul transversal prin faptul că este complet acoperit de peritoneu și atârână pe mezenter. O parte din cordonul dorsal al mezocolonului sigmoid fuzionează cu peritoneul parietal al peretelui abdominal dorsal.

- *Mezorectul, învelișul peritoneal și fascia mezorectală.* Începând de la suprafața superioară a vezicii urinare, peritoneul se extinde în partea dorsală până la peretele lateral al pelvisului. Peritoneul este atașat în formă de litera V la 2/3 superioare ale rectului.

Adâncitura căptușită cu peritoneu între rect și partea dorsală a vezicii urinare (sau uterului) se numește „sacul rectovezical” sau „rectouterin”. În secțiunile RM sagitale, reflecția peritoneală este arătată ca structură liniară, cu intensitatea semnalului slabă, care se extinde deasupra suprafeței vezicii urinare și poate fi trasată dorsal până la punctul în care ea se atașează de partea anterioară a rectului.



Figura 4. Imaginea sagitală la nivelul pelvisului în secvența T2w – reflecția peritoneală poate fi exprimată prin vizualizarea liniei hipointense ce se atașează pe peretele vezicii urinare și peretele anterior rectal.

Mezorectul este compartimentul distinct care derivă din intestinul embriologic și constă din stratul gras de țesut conjunctiv, vase și noduli limfatici de drenaj care înconjoară rectul. El este acoperit de un înveliș fascial distinct, care derivă din peritoneul visceral – fascia mezorectală. Fascia mezorectală este un strat lucios care înconjoară mezorectul și astfel se află în partea anterioară a spațiului retrorectal și poartă diferite denumiri: fascia viscerală a mezorectului, fascia rectală proprie sau aripa presacrată a sacului hipogastric. Fascia mezorectală apare în secțiunile axiale ca un strat de semnal scăzut care înconjoară mezorectul. Această structură liniară apare pe imaginile RM axiale de cadavru și corelează cu secțiunile

totale corespunzătoare ca o condensare distinctă a fasciei, care cuprinde mezorectul și este înconjurată de țesutul areolar detașat. Fascia mezorectală poate fi apreciată cel mai bine în plan axial și apare ca o structură cu semnal scăzut, care înconjoară mezorectul. Ea este complet reprezentată pe imaginile de tip „MR slice fine”.

Mezorectul apare ca un înveliș cu un semnal de intensitate mare (semnalul la grăsime), care înconjoară rectul și conține vase ce sunt reprezentate de un semnal slab (din cauza anulării semnalului produs de fluxul sangvin), nodulii limfatici se arată ca structuri ovoide cu un semnal puternic (datorită conținutului înalt de lichid). Nervii mici din mezorect nu se vizualizează, însă țesutul conjunctiv întretesut în mezorect se arată ca o fibră cu semnal de intensitate slabă.

4. *Peretele intestinal normal.* Transversal, peretele rectal constă din stratul de mucoasă, muscularis mucosae, submucoasa și muscularis propria, care la rândul său constă din stratul circular și stratul exterior longitudinal. Aceste două straturi sunt separate printr-un strat fin de țesut conjunctiv, care conține plexul neuromezenteric.

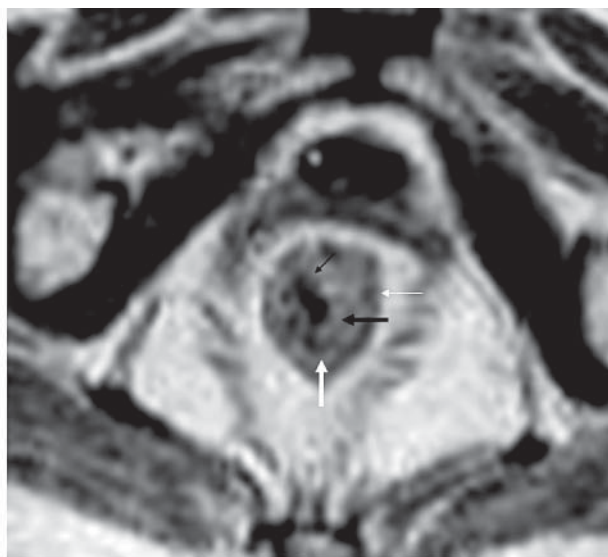


Figura 5. Imaginea axială la nivelul bazinului în secvența T2w. Vizualizarea certă a mucoasei (săgeată neagră mică), submucoasei (săgeată neagră mare), fibrelor musculare circulare (săgeată albă mare), fibrelor musculare longitudinale (săgeată albă mică).

Pe imaginile IRM a peretelui intestinal stratul de mucoasă arată ca o linie fină cu un semnal de intensitate redusă cu stratul de submucoasă mai gros, care dă un semnal mai tare, aflat dedesubt. Muscularis propria în unele cazuri este reprezentată ca două straturi diferite: straturi interior circular și stratul exterior longitudinal. Stratul exterior muscular are formă neregulată gofrată și în multe locuri se întrerupe datorită

vaselor care intră în peretele rectal. Grăsimia perirectală apare ca o zonă de semnal puternic ce înconjoară semnalul slab pe care îl dă muscularis propria.

**Concluzie.** Corelarea certă și exactă a structurilor anatomice ale intestinului gros, vizualizate cu ajutorul imagisticii prin rezonanța magnetică, cu datele anatomo-topografice asigură posibilitatea evaluării acestora la etapa preoperatorie. Prin comparația RM anterioare tratamentului cu rezultatele obținute histologic se poate estima eficacitatea tratamentului patologiei colorectale.

#### Bibliografie selectivă

1. Aigner F., Zbar A.P., Ludwikowski B. et al. *The rectogenital septum: morphology, function, and clinical relevance*. In: Dis. Colon Rectum, (2004), 47, 2, p. 131-40.
2. Heald R. J., Morga B.J., Brown G., and Daniels, I. *Optimal Total mesorectal excision for rectal cancer is in front of Denonvilliers Fascia*. In: British Journal of Surgery, (2004), 91, p. 121-123.
3. Brown G., Kirkham A., Williams G.T., et al. *High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision or the rectum*. In: Am. J. Roentgenol., 182, (2004), 2, p. 431-459.
4. [www.meddean.luc.edu/lumen/meded/grossanatomy/x\\_sec/mainx\\_sec.htm](http://www.meddean.luc.edu/lumen/meded/grossanatomy/x_sec/mainx_sec.htm)

#### Rezumat

Imaginile obținute la investigațiile prin rezonanța magnetică ale rectului demonstrează un grad înalt de asemănare cu secțiunile morfologice. Prin interpretarea corectă a imaginilor poate fi obținută informația importantă de pronosticare, care completează evaluarea stadiilor T și N. Până nu demult, această informație putea fi detectată doar datorită specimenului la etapa finală a intervenției chirurgicale și astfel se pierdea oportunitatea de a regresa în stadiu tumorile cu prognoza reținută și a influența asupra rezultatului. Evaluarea factorilor de pronosticare cu ajutorul imagisticii prin rezonanța magnetică înainte de începerea terapiei este inclusă ca parte componentă în cercetările clinice, pentru a putea compara obiectiv modalitățile de tratare și rezultatele lor în subgrupurile preoperatorii.

#### Summary

MRI provides images that demonstrate a high grade correlation with gross sections, and correct interpretation assures important prognostic information to complete tumoral T and N staging evaluation. Till recently, this information was possible only to be got at the final moment of surgical intervention, and by this the opportunity to regress was lost in tumor staging with reserved prognosis with possibility to influence on result. Prognostic factors evaluation by MRI investigation before therapy procedures is included as a component in clinical researches for objective comparison of therapy modalities and results in pre-operative subgroups.

#### Резюме

Изображения, полученные при магнитно-резонансном исследовании прямой кишки, показывают высокую степень сходства с морфологическими срезами. При правильной интерпретации полученных МР изображений, может быть получена важная информация, которая дополняет прогностические оценки стадий T и N. До недавнего времени эта информация могла быть обнаружена только на заключительном этапе оперативного вмешательства и таким образом терялась возможность сохранения прогноза эволюции опухолевого процесса и повлиять на результат лечения. Оценка прогностических факторов с использованием магнитно-резонансной томографии до начала лечения включена как часть клинических исследований, чтобы объективно сравнить результаты лечения в дооперационных подгруппах.

### APORTUL DATELOR MORFOMETRICE ALE ZONEI MEZORECTALE ÎN PRONOSTICUL TRATAMENTULUI CANCERULUI DE RECT. STUDIU PRELIMINAR

*Simion Marga*, doctor în medicină  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Prognoza cancerului colorectal una dintre cele mai răspândite forme de cancer este direct dependentă de stadiul de avansare la momentul diagnosticului acestuia [1, 2]. Extinderea intra- și extramurală a infiltrației tumorale, afectarea metastatică a nodurilor limfatici locoregionali, invazia vasculară, gradul de extindere extramurală stabilit după analiza distanței acesteia de fascia mezorectală – tot acest complex în ansamblu influențează direct pronosticul evoluției cancerului de rect [3].

Țesutul mezorectal este reprezentat de țesutul adipos perirectal delimitat de fascia mezorectală, numită „fascia perirectală viscerală”. Pentru un pronostic mai favorabil, este necesar ca marginea exciziei chirurgicale mezorectale să treacă prin regiunea de țesut mezorectal neafectat tumoral [4]. Importanța acestor structuri anatomice a devenit cunoscută pe larg, iar experiența radiologilor a impus chirurgilor o atitudine mai serioasă asupra informației despre relația tumorii cu fascia mezorectală [5]. Atenționarea asupra acestor structuri anatomice a marcat o reducere considerabilă a recidivării locale a cancerului rectal [6]. Realmente, aprecierea implicării structurilor adiacente rectului în procesul tumoral, cum ar fi fascia mezorectală, este cea mai valoroasă informație prezentată de imagiști

pentru oncologi la etapa preoperatorie, alături de stadializarea adenocarcinomului colorectal [7]. Furnizarea acestei informații este covârșitoare pentru decizia de realizare a unei proceduri chirurgicale sau strategii terapeutice neoadjuvante optime.

**Scopul lucrării.** Studiile precedente relatează relația dintre agresivitatea procesului tumoral și distanța acestuia față de fascia mezorectală, apreciată cu ajutorul imagisticii prin rezonanța magnetică [8]. Studiul actual are ca scop realizarea metodologiei și evaluarea acestor relații prin aprecierea caracteristicilor morfometrice ale zonei mezorectale, cum ar fi dimensiunile, volumul, forma, configurația, și prin corelarea lor cu extinderea procesului tumoral. Deoarece pentru obținerea datelor veridice este necesară o perioadă îndelungată (cel puțin 5 ani), cu urmărirea periodică a pacienților din diferite grupuri selectate după diferite criterii (post chimio-radioterapie, tratament chirurgical diversificat), la etapa inițială vor fi prezentate rezultate preliminare (strategie).

**Materiale și metode.** Cercetările au fost realizate pe un lot din 12 pacineți de diferit sex și vârstă, cu cancer rectal depistat primar prin diferite metode de investigație, grupați după următoarele criterii:

1 – grupul de pacineți supuși tratamentului chirurgical care nu au suportat chimio-radioterapie la etapa preoperatorie;

2 – grupul de bolnavi supuși tratamentului chirurgical care au suportat chimio-radioterapie la etapa preoperatorie;

3 – grupul de pacienți supuși tratamentului chirurgical la care marginea de rezecție chirurgicală a trecut prin țesutul adipos perirectal canceros neafectat (fapt confirmat histopatologic):

- a) pacienți care parvin din grupul 1;
- b) bolnavi care parvin din grupul 2.

4 – grupul de pacineți supuși tratamentului chirurgical la care marginea de rezecție chirurgicală a trecut prin țesutul adipos perirectal canceros afectat (fapt confirmat histopatologic):

- c) bolnavi care parvin din grupul 1;
- d) pacienți care parvin din grupul 2.

Investigațiile IRM au fost efectuate la sistemul „Magnetom Open” 0.2 Tesla, firma „Siemens”, în secția RM și IRM a IMSP Spitalul Clinic Republican. Tehnicile folosite au fost cele tradiționale – T1w se, T1w tirm cu supresie de grăsime, T2w tse combinate cu cele rapide în apnee (T1w f12d breth-hold): T1w se (FA-70, TR-460, TE-15, Th-10mm, M-160x259, FOV-350, 8/8) – coronare; T1w se (FA-70, TR-680, TE-15, Th-10mm, M-160x259, FOV-350, 8/8) – transversale; T1w tirm cu supresie de grăsime (TR-3300,

TE-48, Th-10, M-196x256, FOV-350, 8/8) – transversale; T2w tse (TR-3000, TE-102, Th-10, M-196x256, FOV-350, 8/8) – transversale, combinate cu cele rapide în apnee: T1w f12d breth-hold (FA-70, TR-198, TE-9, Th-8, M-96x256, FOV-300, 6/8), aplicând secțiuni multiplanare, uneori pentru aceleași tehnici. Grosimea secțiunilor este de 8 mm la distanța de 0 mm între ele.

Măsurările au fost efectuate în secțiunile axială, coronariană și sagitală la nivelul S1-S2 și caudal până la cel mai mare indiciu, după următoarele criterii:

➤ distanța anterorectală (AR) – distanța de la cel mai anterior punct al peretelui rectal (partea exterioră) până la fascia mezorectală, orientată parasagital anterior (figura 1);

➤ distanța posterorectală (PR) – distanța de la cel mai posterior punct al peretelui rectal (partea exterioră) până la fascia mezorectală, orientată parasagital posterior (figura 1);

➤ distanța laterorectală stânga (LRS) – distanță similară AR sau PR, doar că orientată în plan coronarian spre stânga (figura 1);

➤ distanța laterorectală dreapta (LRD) – distanță similară AR sau PR, doar că orientată în plan coronarian spre dreapta (figura 1);

➤ distanța anteroposterioară (AP) – de la cele mai îndepărtate puncte ale fasciei mezorectale în plan sagital (figura 3);

➤ distanța laterolaterală (LL) – distanța de la cele mai îndepărtate puncte ale fasciei mezorectale în plan coronarian (figura 4);

➤ suprafața grăsimii mezorectale – S2 (figura 2);

➤ volumul grăsimii mezorectale – raportul dintre suprafață și numărul de secțiuni la grosimea de 8 mm în care se încadrează porțiunea rectală.

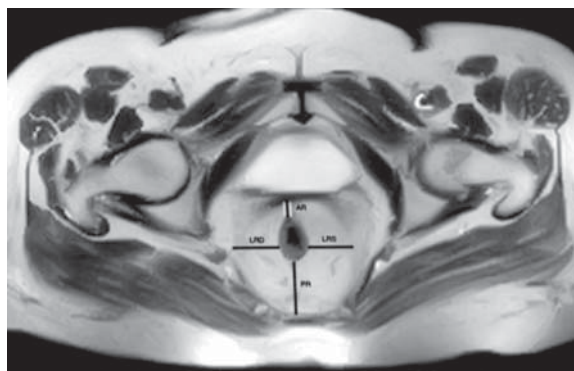


Figura 1. Imagine axială în T2w la nivelul rectului. AR – distanța anterorectală; PR – posterorectală; LRS – laterorectală stânga; LRD – laterorectală dreapta.



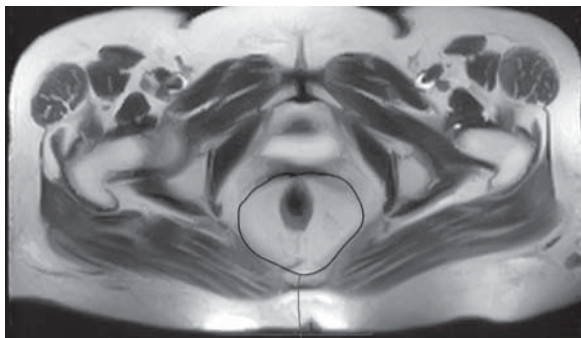


Figura 2. Imagine axială în T2w la nivelul rectului. Calcularea suprafeței mezorectale.

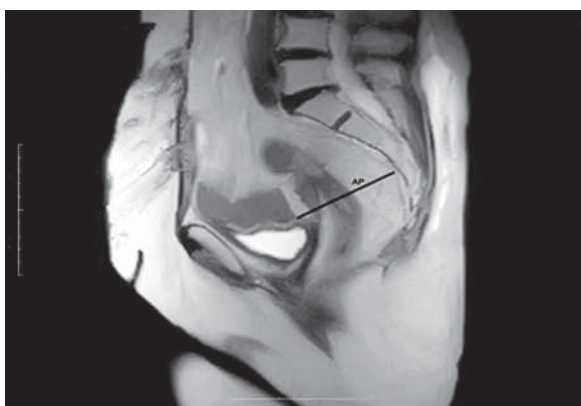


Figura 3. Imaginea sagitală în T2w la nivelul bazinului. AP – distanța anteroposterioară.

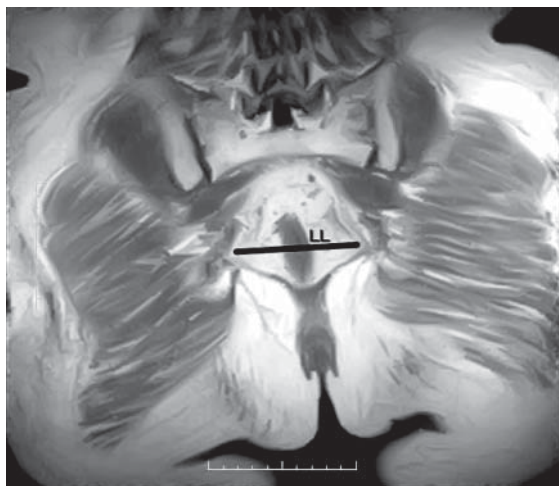


Figura 4. Imaginea coronariană în T2w. LL – distanța laterolaterală.

În concluziile IRM au fost obligatoriu indicați, în afară de criteriile de bază ale procesului tumoral, cum ar fi extinderea procesului (T), prezența sau absența nodulilor limfatici patologic modificați (N), invazia vasculară în mezorect, și distanța dintre marginea infiltrației tumorale în mezorect față de fascia mezorectală și coraportul volumetric dintre infiltrația tumorală mezorectală și mezorect în întregime.

**Rezultate și discuții.** Lotul de pacienți investigați, cu cancer rectal stabil, a fost supus intervenți-

ei chirurgicale de diferit grad de radicalitate, ținând cont de distanța dintre marginea procesului tumoral din țesutul adipos mezorectal și fascia mezorectală, și gradul de afectare a nodulilor limfatici mezorectali, marginea de rezecție fiind realizată la distanță față de infiltrația patologică tumorală, cel mai frecvent coincidând cu linia fasciei mezorectale. Chirurgul a luat în considerație particularitățile anatomice individuale, cum ar fi volumul țesutului adipos mezorectal, direcționarea infiltrației tumorale – factori decisivi în realizarea volumului și marginii rezecției circumferențiale. Rezultatele morfopatologice au fost contrapuse cu cele imagistice preoperatorii. S-a observat că în cazul extinderii procesului tumoral anterior pe axul AR, acesta implică mai masiv fascia mezorectală. În cazul extinderii pe axul median, LRS și LRD, fascia mezorectală este implicată moderat, iar în cazul extinderei procesului posterior pe axul PR, fascia mezorectală nu a fost implicată sau a fost puțin implicată.

**Concluzii.** Morfometria zonei mezorectale estimează cert relația procesului tumoral cu structurile anatomice mezorectale, în special cu fascia mezorectală. Aportul acestor estimări la elaborarea strategiei și tacticii de tratament chimio-radioterapeutic și chirurgical al cancerului de rect, eficacitatea acestora vor fi relevate în studiile de viitor.

#### Bibliografie selectivă

1. Elmas N., Killi R. M., Sever A. *Colorectal carcinoma: radiological diagnosis and staging*. In: Eur. J. Radiol., 2002, 42 (3), p. 206-223.
2. Faive J., Bouvier A. M., Boniton-Kopp C. *Epidemiology and screening of colorectal cancer*. In: Best Pract. Res. Clin. Gastroenterology, 2002, 16 (2), p. 187-199.
3. Quirke P., Dixon M. F. *The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination*. In: Int. J. Colorectal Dis., 1988, 2, p. 127-131.
4. Kapiteijn E., Van de Velde C. J. *The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer*. In: Surg. Clin. North. Am., 2002, 82 (5), p. 995-1007.
5. Wiggers T., Van de Velde C. J. *The circumferential margin in rectal cancer. Recommendations based on the Dutch Total Mesorectal Excision Study*. In: Eur. J. Cancer, 2002, 38 (7), p. 973-076.
6. Heald R. J., Hursband E. M., Ryall D. H. *The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence*. In: Br. J. Surg. 1982, 69 (10), p. 613-616.
7. Wiggers T., Van de Velde C. J. *The circumferential margin in rectal cancer. Recommendations based on the Dutch Total Mesorectal Excision Study*. In: Eur. J. Cancer, 2002, 38 (7), p. 973-076.
8. Broun G., Radcliffe A. G., Newcombe R. G., Dalimore N. S., Boume M. W., Williams G. T. *Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging*. In: Br. J. Surg. 2003, 90 (3), p. 355-364.
9. Torkazad M., Lindholm J., Marting A., Blomqvist L. *Retrospective measurement of different size parameters*



of non-radiated rectal cancer on MR images and pathology slides and their comparison. In: Eur. Radiol., 2003, 13 (10), p. 2271-2277.

### Rezumat

Extinderea intra- și extramurală a infiltrației tumorale a rectului, afectarea metastatică a nodurilor limfatici loco-regionali, invazia vasculară, gradul de extindere extramurală stabilit după analiza distanței acesteia de fascia mezorectală – tot acest complex în ansamblu influențează direct pronosticul evoluției cancerului de rect. Atenționarea asupra acestor structuri anatomice a marcat o reducere considerabilă a recidivării locale a cancerului rectal. Furnizarea acestei informații este covârșitoare pentru decizia de realizare a unei proceduri chirurgicale sau strategii terapeutice neoadjuvante optime. Studiul actual are ca scop realizarea metodologiei și evaluarea acestor relații prin aprecierea caracteristicilor morfometrice ale zonei mezorectale, cum ar fi dimensiunile, volumul, forma, configurația, și corelarea lor cu extinderea procesului tumoral. Lotul de pacienți investigați, cu cancer rectal stabilit, a fost supus intervenției chirurgicale de diferit grad de radicalitate, ținând cont de distanța dintre marginea procesului tumoral din țesutul adipos mezorectal și fascia mezorectală, și gradul de afectare a nodurilor limfatici mezorectali, marginea de rezecție fiind realizată la distanță față de infiltrația patologică tumorală, cel mai frecvent coincidând cu linia fasciei mezorectale. Morfometria zonei mezorectale estimează cert relația procesului tumoral cu structurile anatomice mezorectale, în special cu fascia mezorectală.

### Summary

Expansion of intra-and extramural tumor infiltration of the rectum, local lymph nodes of metastatic damage, vascular invasion, extra-mural extension degree determined by analysis of its fascia mesorectal distance – all this complex directly influences the overall prognosis of rectal cancer development. Warning on these anatomical structures marked a considerable reduction of local rectal cancer recurrent. Providing this information is paramount in making a decision or surgical procedures optimal neoadjuvant therapeutic strategies. The current study aims to develop methodology and assess these relationships by assessing morphometric characteristics of the mezorectal area such as dimensions, volume, shape, configuration and their correlation with tumor extension process. Lot of investigated patients with rectal cancer established, underwent surgery of varying degrees of radicalism, taking into account the distance between the edge of the tumor process in mezorectal adipose tissue and mezorectal fascia, and degree of damage to the mezorectal lymph nodes, edge resection is performed away from the pathological tumor infiltration, the most frequent line coinciding with mezorectal fascia. It was noted that if the axis extending earlier tumor process would involve more massive mezorectal fascia. Morphometric mezorectal area estimates clear relationship of the tumor process with mezorectal anatomic structures, particularly with mezorectal fascia.

### Резюме

Эндофитное и экзофитное распространение опухолевой инфильтрации прямой кишки, метастатическое поражение локальных лимфатических узлов, сосудистая инвазия, расстояние от края внестеночной

опухолевой инфильтрации до мезоректальной фасции – весь этот комплекс напрямую влияет на общий прогноз развития ректального рака. Обострение внимания к этим анатомическим структурам отметило значительное сокращение местных рецидивов ректального рака. Предоставление этой информации имеет первостепенное значение в принятии оптимального решения для хирургических вмешательств и неoadъювантных терапевтических стратегий. Данное исследование направлено на разработку методологии и оценки этих соотношений на основе оценки морфометрических характеристик мезоректальной области, такие как размеры, объем, форма, конфигурация и их корреляции с опухолевым процессом. Группа исследуемых пациентов с установленным диагнозом – рак прямой кишки – перенесли оперативное вмешательство различного объема, с учетом расстояния между краем опухолевого процесса в мезоректальной жировой ткани и мезоректальной фасцией, и степенью поражения мезоректальных лимфатических узлов. Край резекции производился на расстоянии от опухолевой инфильтрации, наиболее часто совпадающих с линией мезоректальной фасции. Было отмечено, что направление опухолевого процесса по оси AR определяет более выраженное поражение мезоректальной фасции. Морфометрические оценки мезоректальной области определяют четкую взаимосвязь опухолевого процесса с мезоректальными анатомическими структурами, в частности с мезоректальной фасцией.

## METODOLOGIA EXAMINĂRII RADIOLOGICE ÎN TRAUMATISMUL ORBITAR

*Elena Cepoida*<sup>1,2</sup>, conf. univ., dr. în med.,  
medic-radiolog, *Ana Vrabii*<sup>1</sup>, rezidentă,  
*Valerii Pripa*<sup>1,2</sup>, dr. în med., șef secție  
<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Traumatismul orbital reprezintă o problemă de diagnostic importantă, deoarece diagnosticarea timpurie și corectă, în majoritatea cazurilor, determină rezultatul final al tratamentului [1, 2]. În același timp, rolul și posibilitățile metodelor radiologice speciale în diagnosticarea traumatismului orbital sunt deseori subestimate [3]. Unii autori [4, 5] subliniază importanța examenului radiologic convențional și special în determinarea modificărilor posttraumatice ale orbitelor în ansamblul schimbărilor structurilor anatomice adiacente.

**Material și metode.** Prezentarea metodelor radiologice convenționale și speciale de diagnosticare a traumatismului orbital se bazează atât pe experiența personală în domeniu, cât și pe analiza literaturii de specialitate accesibile. A fost efectuată căutarea în

baza de date medicale „PubMed” prin cuvintele-cheie „orbital trauma” AND (“x ray” OR radiological OR roentgenological) cu restricțiile „humans”, „items with abstracts” și „review”, care a evidențiat 18 articole relevante.

**Rezultate și discuții.** Examenul radiologic inițial presupune efectuarea radiografiei orbitare de ansamblu în diferite proiecții (tabelul 1), precum și a radiografiei ascheletice (procedeul Focht), în caz de suspectare a unui corp străin intraorbital în camera anterioară a globului ocular.

Tabelul 1

**Proiecțiile utilizate în examenul radiologic orbitar**

Proiecția	Structurile anatomice vizualizate
Anteroposterioară	Dimensiunile și forma orbitelor, fisura orbitală superioară, lamina papyracea, sinusurile etmoidale și frontale, sutura zigomaticofrontală
Occipitofrontală (posteroară)	Antrumul maxilar, acoperișul orbital, planșeul orbital inferior, corpul și arcu zigomatic
Laterală	Sella turcica, apofizele clinoidene, clivusul, pereții sinusului frontal, sinusul sfenoidal
Oblică	Foramenul nervului optic, fisura orbitală superioară, fosa lacrimală, celulele etmoidale

Pentru localizarea corpului străin se utilizează radiografia ascheletică 2x6 cm. În casetă se amplasează 2 pelicule radiografice. Portcasetă cu pelicule reprezintă un produs din aluminiu cu grosimea de 0,5 mm. Marginile trebuie să fie efectuate din ebonită, deasupra casetei se suprapune un capac metalic, care previne expunerea timpurie a casetei. În timpul efectuării clișeului, portcasetă este ținută de pacientul însuși. Înainte de examenul radiologic ochiul afectat trebuie să fie anesteziat cu picături de dicaină de 0,5%. Radiografia se efectuează cu un tubus îngustat, cu diametrul de 1,5-2 cm, la o distanță de 20 cm. Razele roentgen se îndreaptă prin regiunea temporală, perpendicular clișeului radiologic prin segmentul ocular anterior.

În caz de depistare a unui corp străin intraorbital, suntem obligați să-l localizăm. Cel mai frecvent se utilizează metoda Comberg-Baltin, care constă în aplicarea unei proteze din aluminiu, marcat cu repere punctiforme de plumb, pe segmentul ocular anterior, care radiografic este văzută ca o umbră fină ce nu împiedică vizualizarea corpului străin. După poziționarea protezei apreciem corectitudinea poziției globului ocular în timpul obținerii clișeului [1].

Pe clișeul de față grosimea inelului protezei trebuie să fie egală pe toate meridianele. Direcția razelor roentgen centrale corespunde cu axa anatomică a glo-

bului ocular. Radiografia se efectuează în poziția nazomentală, astfel ca ochiul afectat să fie îndreptat spre centrul casetei, privirea fiind fixată în timpul investigației. După radiografia de față se determină poziția corpului străin: meridianul și distanța de la axa anatomică a globului ocular. Markerii protezei se utilizează pentru determinarea meridianului, fiind amplasați la orele 3, 6, 9 și 12.

În timpul efectuării radiografiei bitemporale pacientul privește direct înainte. Planul limbului este determinat ca o linie care reunește markerii protezei, ce corespund orelor 6 și 12. Radiografia este considerată corect efectuată atunci când markerii ce corespund orelor 3 și 9 se suprapun. La radiografia bitemporală se determină axa anatomică a globului ocular și se măsoară distanța la care este plasat corpul străin de la planul limbului.

Localizarea corpului străin se determină conform schemelor speciale, care reprezintă schemele frontale și sagitale ale globului ocular, imprimate pe o peliculă transparentă. În examenul radiologic orbitar, efectuat fără grilă de reflecție, distanța focus-film constituie 60 cm. Pentru calculare se utilizează schema obișnuită (Baltin). În caz de utilizare a grilei de reflecție, distanța focus-film crește semnificativ peste 1 m și astfel schemele de calcul obișnuite sunt înlocuite cu următoarele șabloane de măsurare: pentru clișeul frontal diametrul schemei este egal cu 28,6 mm, comparativ cu 26,4 mm în schema lui Baltin, iar pentru proiecția bitemporală – cu 26,4 mm, comparativ cu 25,2 mm. În continuare este aflată distanța de la corpul străin până la axa anatomică a globului ocular și distanța de la planul limbului [1].

Astfel, după schemele sus-menționate a fost diagnosticată localizarea intra- sau extraoculară a corpului străin intraorbital. Se ține cont de dimensiunile individuale ale corneei, care variază de la 9,5 mm până la 13 mm.

În caz de localizare a corpilor străini intraorbitali în zona de tranziție, se utilizează metoda Sorokin-Funstein. Această metodă constă în efectuarea a două clișee bitemporale, capul pacientului examinat rămânând nemișcat. Primul clișeu se efectuează atunci când pacientul privește în sus sub un unghi de 30°-40°, apoi recurgem la al doilea clișeu, pacientul privind în jos sub un unghi de 30°-40°. Pe negatoscop se suprapun ambele clișee, astfel ca umbrele protezelor să coincidă. Dacă diferența dintre umbrele corpului străin pe ambele clișee este mai mare de 1-2 mm, atunci corpul străin este considerat localizat extraocular. În cazul în care este presupusă localizarea extraoculară, se repetă suprapunerea clișeelor radiografice, astfel ca structurile osoase (pereții orbitari, sinusurile frontale) să se suprapună. Suprapunerea completă a conturilor

corpului străin în astfel de condiții ne relatează despre amplasarea acestuia în structurile imobile ale orbitei. Dacă între umbrele corpului străin apărea vreo distanță, atunci se constata localizarea lui în structurile anatomice mobile ale orbitei. Dacă corpul străin era localizat în apropierea meridianelor 3° sau 9°, este recomandată efectuarea a 2 clișee radiologice axiale, cu orientarea privirii pacientului medial și, respectiv, lateral [1].

Corpul străin este localizat cu ajutorul unei proteze din aluminiu, propuse de noi, care era semitransparentă pentru razele X. În centrul protezei este un orificiu cu diametrul de 11 mm. La o distanță de 180° în jgheaburi pe raze sunt amplasate 2 sârmulițe din plumb cu diametrul 0,2 mm, plasate cu 0,5 mm de la marginile internă și externă ale protezei. Între marginile interne ale sârmulițelor se păstrează o distanță egală cu 12 mm, care și reprezintă diametrul corneei ochiului schematic. Proteza este relativ ușor amplasată și deplasată de pe ochiul anesteziat. Pentru calcularea localizării este recomandată schema propusă de E. Weinstein (tabelul 2) [1].

La intersecția liniilor respective se află numărul care indică distanța dintre corpul străin și axa anatomică a globului ocular. Datorită amplasării apropiate a casetei, la efectuarea radiografiei ascheletice nu se înregistrează amplificarea structurilor anatomice, astfel toate măsurările se fac cu rigla simplă. La radiografia în proiecția axială proteza se amplasează astfel că poziționarea sârmulițelor corespunde orelor 3 și 9 și, respectiv, orelor 6 și 12 pe proiecția laterală. Radiografiile sunt marcate conform schemei studiate [1].

La radiografiile efectuate se unesc capetele interne ale sârmulițelor, astfel marcându-se planul limbului. De la acest plan este trasă o linie perpendiculară, cu ajutorul căreia se determină profunzimea amplasării corpului străin. La locul intersecției liniilor care conectează reperele, se află punctul central, prin care în proiecția axială trece planul ocular vertical; în proiecția laterală trece planul ocular orizontal. Prin radiografia în proiecția laterală se determină distanța de la corpul străin până la planul orizontal al globului ocular. La această etapă calculele sunt asemănătoare celor efectuate după schema Abalihin-Pivovarov. Pentru determinarea meridianului (orei) localizării corpului străin se recomandă utilizarea unei scheme în care este proiectată distanța de la corpul străin până la reperele anatomice sus-menționate. O celulă pe schemă corespunde cu 1 mm.

Metoda de localizare cu sondă include următoarele proceduri:

1. Fixarea sondei oculare în centrul corneei (punctul de reper de bază). Corneea este anesteziată cu dicaină, sonda oculară se instalează perpendicular ochiului traumatizat.

2. Efectuarea radiografiei orbitare în incidența frontală în decubit dorsal, cu o ridicare neînsemnată a capului.

3. Radiografia în incidența laterală se efectuează asemănător cu modelul clasic de localizare. Radiografiile se apreciază conform schemelor de diagnostic standard, în așa mod ca linia perpendiculară pe traiectul sondei oculare să fie plasată paralel planului limbului.

Tabelul 2

**Calcularea distanței dintre corpul străin și axul anatomic al globului ocular (după E. Weinstein, modificare personală)**

Distanța dintre corpul străin și planul orizontal (mm)	Distanța dintre corpul străin și planul vertical, mm												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	1	1,4	2,2	3,2	4,1	5,1	6,1	7,1	8,1	9,1	10	11	12
2	2	2,2	2,8	3,6	4,5	5,4	6,3	7,3	8,3	9,2	10,2	11,2	12,2
3	3	3,2	3,6	4,2	5	5,8	6,7	7,6	8,5	9,5	10,4	11,4	12,4
4	4	4,1	4,5	5	5,7	6,4	7,2	8,1	9	9,8	10,8	11,6	12,6
5	5	5,1	5,4	5,8	6,4	7,1	7,8	8,6	9,4	10,3	11,2	12,1	13
6	6	6,1	6,3	6,7	7,2	7,8	8,5	9,2	10	10,8	11,6	12,5	13,4
7	7	7,1	7,3	7,6	8,1	8,6	9,2	9,9	10,6	11,4	12,2	13	13,9
8	8	8,1	8,2	8,5	9	9,4	10	10,6	11,3	12	12,8	13,6	14,5
9	9	9,1	9,2	9,5	9,8	10,3	10,8	11,4	12	12,7	13,4	14,2	15
10	10	10	10,2	10,4	10,8	11,2	11,6	12,2	12,8	13,4	14,1	14,8	15,6
11	11	11	11,2	11,4	11,7	12,1	12,5	13	13,6	14,2	14,8	15,6	16,2
12	12	12	12,2	12,4	12,6	13	13,4	13,9	14,4	15	15,6	16,3	17

Tabelul 3

**Determinarea localizării corpului străin intraorbital cu diametrul variat al globului ocular (V. Rogojin, 1977; modificare personală)**

Distanţade la planul limbului	Diametrul globului ocular, mm								
	20,0	21,0	22,0	23,0	24,0	25,0	26,0	27,0	28,0
00,0	6,00	6,16	6,32	6,48	6,63	6,78	6,93	7,07	7,21
01,0	7,14	7,35	7,55	7,75	7,94	8,18	8,31	8,49	8,66
02,0	8,00	8,25	8,49	8,72	8,94	9,17	9,38	9,59	9,80
03,0	8,66	8,94	9,22	9,49	9,75	10,00	10,25	10,49	10,72
04,0	9,17	9,49	9,80	10,10	10,39	10,77	10,95	11,22	11,49
05,0	9,54	9,90	10,25	10,58	10,91	11,22	11,53	11,83	12,12
06,0	9,79	10,20	10,58	10,95	11,31	11,66	12,00	12,33	12,65
07,0	9,95	10,39	10,82	11,22	11,62	12,00	12,37	12,73	13,08
08,0	10,00	10,49	10,95	11,40	11,83	12,25	12,65	13,04	13,42
09,0	9,95	10,49	11,00	11,49	11,96	12,41	12,85	13,27	13,67
10,0	9,79	10,39	10,95	11,49	12,00	12,49	12,96	13,42	13,86
11,0	9,54	10,20	10,82	11,40	11,96	12,49	13,00	13,49	13,96
12,0	9,17	9,90	10,58	11,22	11,83	12,41	12,96	13,49	14,00
13,0	8,66	9,49	10,25	10,95	11,62	12,25	12,85	13,42	13,96
14,0	8,00	8,94	9,80	10,58	11,31	12,00	12,65	13,27	13,86
15,0	7,14	8,25	9,22	10,10	10,91	11,66	12,37	13,04	13,67
16,0	6,00	7,35	8,49	9,49	10,39	11,22	12,00	12,73	13,42
17,0	4,36	6,10	7,55	8,72	9,75	10,77	11,53	12,33	13,08
18,0	0,00	4,47	6,32	7,75	8,94	10,00	10,95	11,83	12,65
19,0	-	0,00	4,58	6,48	7,94	9,17	10,25	11,22	12,12
20,0	-	-	0,00	4,69	6,63	8,18	9,38	10,49	11,49
21,0	-	-	-	0,00	4,73	6,78	8,31	9,59	10,72
22,0	-	-	-	-	0,00	4,90	6,93	8,49	9,80
23,0	-	-	-	-	-	0,00	5,00	7,07	8,66
24,0	-	-	-	-	-	-	0,00	5,10	7,21
25,0	-	-	-	-	-	-	-	0,00	5,20

4. Radiografiile obţinute sunt analizate conform schemelor speciale, în baza dimensiunilor oculare ale pacientului examinat (tabelul 3) [1].

Un avantaj considerabil este posibilitatea de aplicare a acestei metode la nivelul reţelelor medicale primară şi secundară, când metodele complexe nu sunt disponibile. De asemenea, această metodă de diagnostic poate fi implementată în condiţii de urgenţă. Metoda de localizare cu sondă se recomandă pentru aplicare în practică la pacienţii cu corpul străin intraorbital radiopozitiv, cu un traumatism orbital asociat cu dereglările conştiinţei, la copii, în caz de modificări patologice avansate ale orbitei, la persoanele afectate în timpul acţiunilor militare [1].

Factorii, care au influenţat negativ asupra sensibilităţii metodelor radiologice sunt: prezenţa corpurilor străini multipli, dimensiunile mici ale corpurilor străini ( $\leq 2$  mm), corpul străin în formă de aţă, corpii străini intraorbitali radiopozitivi nemetalici, localizarea acestuia în apropierea structurilor osoase orbitare. La circa o treime din pacienţii investigaţi, diagnosticarea

corpului străin intraorbital este dificilă în baza numai a unei incidenţe. Rezultatele fals-pozitive au fost legate cu sumarea umbrelor cauzate de structurile osoase orbitare sau de evaluarea fragmentelor osoase ca nişte corpi străini intraorbitali. Dificultatea vizualizării radiologice a corpului străin orbital este cauzată de fracturile pereţilor orbitali, care modifică semnificativ scheletopia regiunii, şi de emfizemul orbital, fiind prezent ca o complicaţie.

**Concluzii.** Metodele radiologice convenţionale (radiografia orbitală în proiecţiile anteroposterioară, oblică, occipitofrontală, laterală) şi speciale (Focht, Sorokin-Funstein, Abalihin-Pivovarov, Comberg-Baltin, metoda cu sondă) sunt mijloace importante în evaluarea de diagnosticare primară a pacienţilor care au suportat traumatism orbital. În cazuri neclare sau la suspjecţia afectării structurilor anatomice adiacente se recomandă completarea examenului radiologic cu metode imagistice mai complexe, ca tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică.



**Bibliografie selectivă**

1. Cepoida E., Cușnir V., Eftodi M., Boișteanu V., Cepoida P. *Corpul străin în traumatismul orbital: abordare imagistică*. Indicație metodică pentru medici-rezidenți. Tipografia „Nefele”, Chișinău, 2008, 32 p.
2. Lauer S. *Orbital trauma*. In: Curr. Opin. Ophthalmol., 1998, 9(5), p. 62-65.
3. Go J., Vu V., Lee K., Becker T. *Orbital trauma*. *Neuroimaging*. In: Clin. N. Am. 2002, 12(2), p. 311-324.
4. Schuknecht B., Graetz K. *Radiologic assessment of maxillofacial, mandibular, and skull base trauma*. In: Eur. Radiol., 2005, 15(3), p.560-568.
5. Kousoubri P., Rosman D. *Radiologic evaluation of lacrimal and orbital disease*. In: Otolaryngol. Clin. North. Am., 2006, 39(5), p. 865-893.

**Rezumat**

Experiența personală în domeniu, completată de revista literaturii moderne de specialitate, ne-a permis determinarea rolului și locului metodelor radiologice convenționale (radiografia orbitală efectuată în proiecțiile anteroposterioară, oblică, occipitofrontală, laterală) și speciale (Focht, Sorokin-Funstein, Abalihin-Pivovarov, Comberg-Baltin, metoda cu sondă) în evaluarea imagistică complexă a pacienților cu traumatism orbital. De asemenea, în lucrarea curentă sunt prezentate și modificările personale ale schemelor de calculare a localizării corpului străin intraorbital.

**Summary**

Personal experience in the field supplemented by the modern special literature analysis offered the possibility to determine the role and the place of both conventional (orbital x-ray was performed in anterior-posterior, oblique, lateral and posterior projections) and special (Focht, Sorokin-Funstein, Abalihin-Pivovarov, Comberg-Baltin, sonde-based foreign body localization) radiological methods in complex imaging evaluation of the patients with orbital trauma. Moreover, the current article contains personal modifications of the schemes for the calculation of the intraorbital foreign body localization.

**Резюме**

Собственный опыт в исследуемой области, дополненный изучением современной специальной литературы, позволил определить роль и место конвенциональных (рентгенография глазниц в передне-задней, боковой, косой, задней проекциях) и специальных (Фохта, Соркина-Фунштейна, Абалихина-Пивоварова, Комберг-Балтина, метод локализации зондом) рентгеновских методов в комплексной оценке пациентов с травмой орбиты. В данной работе также представлены собственные модификации схем расчёта локализации интравитреального инородного тела.

**ALGORTIMUL DE EVALUARE IMAGISTICĂ A FORMAȚIUNILOR MEDIASTINALE DE VOLUM**

*Ana Vrabii*<sup>1</sup>, rezidentă *Elena Cepoida*<sup>1,2</sup>, conf. univ., dr. în med., medic-radiolog, *Valerii Pripa*<sup>1,2</sup>, dr. în med., șef secție  
<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Procesul de diagnosticare a patologiei mediastinale frecvent întâmpină dificultăți semnificative. Această situație este generată de complexitatea amplasării structurilor anatomice care aparțin mai multor organe și sisteme. Totodată, există un număr mare de metode imagistice, care dispun de anumite avantaje și dezavantaje în evaluarea formațiunilor de volum mediastinali [3, 4]. În acest context, elaborarea unui algoritm de diagnostic secvențial este ca un pas important în managementul diagnosticului al astfel de pacienți.

**Material și metode.** A fost efectuată analiza literaturii relevante de specialitate, pentru a determina ponderea diferitelor metode imagistice în diagnosticarea formațiunilor mediastinale de volum. De asemenea, am căutat în baza de date „PubMed” cu ajutorul formulei „mediastinum AND imaging”, cu utilizarea restricțiilor „human”, „title”, „review”, găsind 20 de articole relevante.

**Rezultate și discuții.** Mediastinul reprezintă o regiune anatomică intratoracică, care cuprinde toate structurile anatomice aflate între foițele pleurei mediastinale, suprafața anterioară a coloanei vertebrale și suprafața posterioară a sternului, apertura superioară a cutiei toracice și a diafragmei (Feneis H. et al., 2000). Mediastinul, ca o entitate anatomică, a fost pentru prima dată menționat în lucrările lui Spigelius, în secolul XVII. După Felson, mediastinul se împarte în 2 compartimente: mediastinul superior (sau antero-superior, ce conține crosa aortei cu ramurile ei, venele brahiocefalice, vena cava superioară, traheea, esofagul, nervii vagi, timusul, ductul toracic, ganglionii limfatici regionali, țesutul interstițial) și mediastinul inferior [4]. Ultimul, la rândul său, este compus din 3 regiuni anatomice: mediastinul anterior (regiunea retrosternală, conține țesutul conjunctiv și adipos, cu vasele și ductele limfatice asociate), mediastinul mediu (regiunea viscerală, conține cordul, nervii frenici și vasele respective) și mediastinul posterior (conține aorta descendentă, esofagul, nervii vagi, ductul toracic, vena azygos și hemiazygos) [3].

Mediastinul superior este delimitat de mediastinul inferior printr-un plan virtual orizontal, trecut

prin baza cordului. Mediastinul anterior este limitat anterior de stern, posterior – de pericard, inferior – de diafragmă, superior – de un plan orizontal, proiectat prin conjuncție manubriu-sternală și marginea inferioară a vertebrei Th IV. Lateral mediastinul anterior, ca și alte compartimente mediastinale, se delimitează de plămâni de pleura mediastinală. Mediastinul mediu conține cordul. Mediastinul posterior este delimitat anterior de pericardul posterior, posterior – de coloana vertebrală cu structurile anatomice osoase, articulare și periarticulare asociate, superior – de planul virtual orizontal proiectat prin baza cordului și inferior – de diafragmă [2, 4].

Procesele patologice mediastinale sunt de origine tumorală, inflamatorie, posttraumatică sau postchirurgicală, pot fi secundare modificărilor distrofice și hipertrofice dobândite, precum și cauzate de malformațiile congenitale. Formațiunile patologice din mediastin pot avea origine mediastinală primitivă sau pot fi secundare proiecției sau răspândirii în mediastin a proceselor patologice din alte organe și sisteme. Din punct de vedere etiologic, masele mediastinale pot fi originare din țesutul limfatic (limfomul Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, sarcoidoza și alte granulomatoze), țesutul gras (lipom și liposarcom), din celulele germinative (teratome etc.), tumorile vasculare (angiom, angiosarcom) și nervoase din mediastinul propriu-zis (neurinom, neurosarcom) [2]. Clinico-imagistic putem să determinăm următoarele sindroame: chist (de ex., echinococ, chist enteral, bronhogen, pericardic), formațiune de volum (tumorile benigne sau maligne) [1], procese difuze (de ex., mediastinită acută, limfoame expansive, mediastinită cronică sclerozantă).

În privința formațiunilor patologice ale mediastinului, pot fi menționați următorii factori cu influență critică asupra direcțiilor și evoluției procesului de diagnostic: majoritatea formațiunilor la momentul depistării prin metode imagistice sunt asimptomatice, fiind depistate ocazional și în aproximativ  $\frac{3}{4}$  din cazuri au o evoluție benignă. La pacienții simptomatici patologia în cauză este malignă în mai mult de jumătate din cazuri [3].

Acuzele pacientului vizează manifestările sindromului de compresie a organelor învecinate (sindromul venei cava superior, disfagia, alterarea vocii, tulburările respiratorii de tip inspirator), sindromul de volum suplimentar (modificarea formei și deplasarea organelor adiacente, durerile și disfuncție de organe afectate) și sindroame specifice pentru fiecare dintre entitățile nozologice incriminate, care pot fi legate de activitatea hormonală (mase tiroidiene), dereglările hemopoiezei (sindrom mieloproliferativ și mielopriv în limfoame), modificările imunologice (miastenii în timom) [4].

Simptomatologia compresivă este mai caracteristică pentru copii, în comparație cu adulții. Compresia traheobronșică se complică cu stridor, bronșite și pneumonii repetitive. Formațiunile masive ale mediastinului anterior condiționează dispnee în procubit. Leziunile mediastinului mediu pot provoca compresie bronhică externă sau sindromul venei cave superioare. În masele mediastinului posterior mai des este afectat esofagul, ce se manifestă prin disfagie și/ sau odinofagie. Durerile sunt surde, fără iradiere, se păstrează timp îndelungat neschimbate ca intensitate, sunt în majoritatea cazurilor fără factori precipitanți și agravanți. Apariția unor astfel de legături poate reflecta malignizarea formațiunii de volum [2].

Malignizarea formațiunilor mediastinale se aprecieze în 20-25% cazuri. Clinic este caracteristică apariția acuzelor sus-menționate, agravarea prezentării anterioare ale bolii sau apariția simptomatologiei noi. Se dezvoltă sindroamele clinice caracteristice pentru leziunile maligne: cașexia tumorală, dereglările funcției organelor adiacente secundar invaziei tumorale și simptomatologia clinică la distanță secundară metastazării. În general, pentru afecțiunile maligne este caracteristică agravarea progresivă a tabloului clinic. Pierderea ponderală semnificativă frecvent este unul dintre primele simptome ce indică malignizarea. Se modifică și manifestarea clinică a sindromului compresiv: în caz de invazie tumorală a organelor și țesuturilor mediastinului, ultimele, chiar fiind deplasate de masa tumorală, au o poziție fixată, mișcările lor fiziologice în majoritatea cazurilor lipsesc sau sunt semnificativ limitate. De asemenea, lipsesc pozițiile sau manevrele care ameliorează starea pacientului. Sindromul algic este asociat mai des și se acutizează la solicitarea organului afectat [4].

Metodele de investigare a mediastinului pot fi divizate în invazive și neinvazive. Cavografia și mediastinoscopia, metodele invazive, sunt relativ rar utilizate, datorită cerințelor tehnice ridicate pentru personalul medical, precum și riscului sporit de complicații. Odată cu progresul medicinei, rolul unor astfel de metode este din nou în creștere, datorită intervențiilor chirurgicale endoscopice miniinvazive, cu rezultate spectaculoase atât timpurii, cât și la distanță, cu sporirea evidentă a calității de viață a pacienților în perioada postoperatorie. La etapa actuală de dezvoltare, metodelor imagistice neinvazive le revine rolul de bază în diagnosticarea patologiei mediastinale. Acestea includ: microfotografia, radiografia, radiosopia și tomografia convențională, tomografia computerizată simplă și helicoidală, IRM în regimul SE T<sub>1</sub>, MRA 3D și CINE SPGR. În IRM deseori este necesar de aplicat regimul de supresie a țesutului gras [5, 6].

Metodele radiologice convenționale ne oferă informații limitate despre obiectul de studiu. Tehnicile de diagnostic noi, bazate pe prelucrarea computerizată a informației examenului secțional (transversal, coronar sau axial) secvențial al formațiunii patologice, ca IRM și TC (figura 1), adaugă date importante privind structura internă a formațiunii patologice, amplasarea ei spațială, relațiile anatomice cu organele adiacente, inclusiv invazia în țesuturile vecine. Pentru masele mediastinale este caracteristică ponderea variată a diferitelor entități patologice în funcție de vârsta pacienților examinați. Tumorile de origine neurogenă, tumorile din țesutul embrionar (teratom, dermoid) și formațiunile chistice restante din elementele tractului digestiv predomină la copii, iar timoamele (cu virtuală malignizare), formațiunile patologice ale glandei tiroide și limfoamele sunt mai frecvente la adulți [2].

Liniile mediastinului, care nu sunt constant vizibile, sunt: linia mediastinală posterioară (15%), linia mediastinală anterioară (60%), interfața aortică descendentă (100%), linia paravertebrală stângă (65%), linia paravertebrală dreaptă (40%), banda paratraheală dreaptă (97%), butonul azygos (98%), banda paraezofagiană (90%).

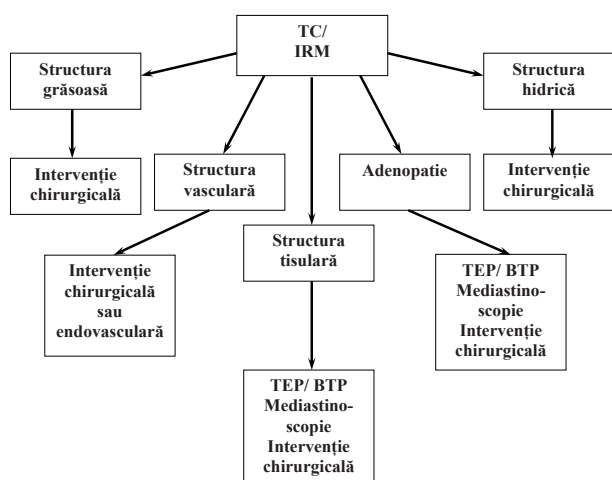


Figura 1. Rolul TC și IRM în evaluarea masei mediastinale.

Examenul imagistic al unei mase mediastinale presupune o caracterizare complexă a formațiunii patologice: localizarea, numărul, forma, dimensiunile, intensitatea, contururi, extensia, raporturile cu organele vicine (viscerotopie), mobilitatea. Aceste caracteristici sunt evaluate în dinamică în cadrul supravegherii complexe.

Masele adipoase pot fi depistate în orice compartiment al mediastinului. Retrosternal ele se prezintă sub formă de lipom, teratom, timolipom sau hibermom. La nivelul unghiului cardiodiafragmatic eventualele mase adipoase includ: lipom, timolipom,

teratom, insulițe adipoase, hernierea țesutului gras intraabdominal prin fanta Morgagni. În mediastinul posterior sunt mai rare, cea mai frecventă masă adipoasă fiind hernia hiatalului costolombar [4].

Noțiunea de „mase hidrice” nu este echivalentă cu cea de „chist”. Ele pot fi diferențiate cu ajutorul IRM, având hiposemnal în regimul  $T_1$  și hipersemnal în  $T_2$  [5, 6]. Chistul are următoarele caracteristici: pereții fini, lipsa vegetațiilor și creșterea intensității semnalului în regiunile parietale [1].

Este important de diferențiat formațiunile patologice cu conținut lichidian. Chisturile cu localizare mediastinală sunt: chistul bronhogenic, cel timic, pleuropericardic, hidatic, neuroenteric și limfangiomul chistic. Masele mediastinale chistice (hidrice) includ: timomul, teratomul, limfomul, unele tumori neurogene, ADP. Diferențiere, de asemenea, necesită formațiunile psudochistice de volum (chist pancreatic și chist hematic), limfocelul, meningocelul și închistările [1].

Pentru examenul imagistic mediastinal este caracteristică abordarea secvențială. Examenul radiologic polipozițional furnizează date despre localizarea formațiunii patologice prin imaginea mediastinului dilatat și/sau deplasarea structurilor anatomice adiacente. Posibilitățile caracterizării structurale sunt limitate. Tomografia computerizată este utilă în precizarea structurii formațiunii diagnosticate. Investigația cu contrast oferă posibilitatea de determinare a gradului de irigare a formațiunii patologice depistate. IRM oferă informații suplimentare despre structura masei de volum și relația ei cu țesuturile adiacente, deseori având rolul decisiv în aprecierea calităților invazive ale procesului patologic depistat. Contrastarea cu gadolinium precizează raporturile formațiunii patologice cu rețeaua vasculară locală. Tehnicile ecografice cu acces transesofagian sunt utile în evaluarea patologiei mediastinale la copii și în malformațiile vasculare. Scintigrafia cu iod ajută la aprecierea localizării țesutului glandular tiroid. Angiografia cu contrastarea vaselor sangvine actualmente este folosită rareori în diagnosticul diferențial al formațiunilor patologice mediastinale [5, 6]. Biopsia cu un ac fin imagistic ghidat depistează structura morfologică a formațiunii și este indicată, în special, pacienților cu suspjecție la proprietăți invazive ale formațiunii. În caz de procese patologice clar delimitate, ușor rezecabile, biopsia nu este indispensabilă procesului de diagnostic. Pentru pacienții cu amplasarea procesului patologic în etajul superior al mediastinului anterior utilitatea clinică a biopsiei este sporită [2].

O problemă de diagnostic importantă este diferențierea masele mediastinale de formațiunile de volum ale altor sisteme și organe, care mimează formațiunile mediastinale de volum. Diagnosticul imagistic corect



în astfel de situații orientează corect clinicianul în alegerea metodei de management al pacientului, precum și în precizarea caracterului intervenției chirurgicale. Pot fi evidențiate 3 etape principale în managementul imagistic al pacienților cu mase mediastinale: determinarea originii masei mediastinale (intrinsecă sau extrinsecă), presupunerea naturii masei mediastinale în funcție de localizarea ei și vârsta pacientului, și a caracterului ei invaziv sau neinvaziv.

Determinarea localizării mediastinale a formațiunii patologice reprezintă primul pas în procesul de diagnosticare. De obicei, formațiunile nodulare, cu margini neregulate, au origine pulmonară. Formațiunile voluminoase cu baza largă, cu un contur extern regulat, cu centrul geometric proiectat în mediastin (regula Lenk) se localizează în mediastin. Tomografia computerizată este absolut necesară în stabilirea localizării formațiunii patologice, ușor excluzând formațiunile provenite din structurile osoase; în caz de pleură respectată în 99% cazuri, localizarea mediastinală poate fi considerată ca dovedită [3].

Ulterior se exclud formațiunile legate cu tractul digestiv (diverticule esofagiene, hernii), aorta (anevrisme, kinking) și ganglionii limfatici (metastaze, sarcoidoză, tuberculoză). Formațiunile de volum mediastinale se clasifică după compartimentul localizării în anterioare, medii și posterioare (Felson). Formațiunile patologice ale compartimentului superior anterior necesită diagnosticul diferențial între timom, chist timic, gușă, limfoame, tumori din țesut embrionar. Rar depistabile printre formațiunile din etajul superior al mediastinului anterior sunt tuberculoza, sarcoidoza, hemangiomul, chistul hidatic, lipomatoza mediastinală [3].

După stabilirea diagnosticului sau limitarea patologiilor până la 2-3 sugestive, este important a evalua posibilitatea malignizării formațiunii patologice depistate: acest fapt poate influența critic viitorul pacientului (circa 1/3 dintre formațiunile mediastinale sunt maligne). Indicele imagistic cu puternică sugestie de malignizare îl constituie invazia țesuturilor adiacente sau compresia lor (de ex., sindromul obstructiv), irigarea sangvină abundentă. IRM (în special, cu utilizarea substanțelor de contrast cu gadoliniu) și TC (substanțe de contrast bazate pe iodide) indică gradul de vascularizare a tumorii, fiind relevante în aprecierea potențialului malign al tumorii determinate.

#### Concluzie

În studiul prezentat a fost evaluat rolul diferitelor metode imagistice în procesul diagnosticării formațiunilor mediastinale de volum. Efectuarea clișeurilor radiologice în regim multipozițional oferă posibilitate de apreciere inițială a procesului patologic mediastinal și de stabilire a diagnosticului în cazuri mai

ușoare. În funcție de rezultatele evaluării imagistice inițiale, se recomandă efectuarea în continuare a examenului prin tomografia computerizată sau prin rezonanță magnetică. Metodele specializate se aplică în baza caracteristicilor formațiunii patologice determinate: structura grăsoasă, hidrică, tisulară, vasculară sau limfadenopatie.

#### Bibliografie selectivă

1. Jeung M., Gasser B., Gangi A. et al. *Imaging of cystic masses of the mediastinum*. In: *Radiographics*, 2002, 22, p. S79-93.
2. Priola S., Priola A., Cardinale L., Perotto F., Fava C. *The anterior mediastinum: anatomy and imaging procedures*. In: *Radiol. Med.*, 2006, 111(3), p. 295-311.
3. Shaham D., Skilakaki M., Goitein O. *Imaging of the mediastinum: applications for thoracic surgery*. In: *Thorac. Surg. Clin.*, 2004, 14(1), p. 25-42.
4. Murray J., Breatnach E. *Imaging of the mediastinum and hila*. In: *Curr. Opin. Radiol.*, 1992, 4(5), p. 44-52.
5. Landwehr P., Schulte O., Lackner K. *MR imaging of the chest: mediastinum and chest wall*. In: *Eur. Radiol.*, 1999, 9(9), p. 1737-1744.
6. Link K., Samuels L., Reed J., Loehr S., Lesko N. *Magnetic resonance imaging of the mediastinum*. In: *J. Thorac. Imaging*, 1993, 8(1), p. 34-53.

#### Rezumat

În baza experienței personale în domeniu, revistei literaturii de specialitate și căutării în baza de date „PubMed” (au fost identificate 20 de articole), am elaborat algoritmul de aplicare secvențială a metodelor de diagnostic imagistic la pacienții cu formațiuni mediastinale de volum. După evaluarea inițială prin examenul radiologic multipozițional, în cazurile neclare se recomandă efectuarea tomografiei computerizate sau a investigației prin rezonanță magnetică, în continuare la necesitate completate de metodele speciale, în funcție de caracteristica masei de volum (structură grăsoasă, hidrică, tisulară, vasculară sau limfadenopatie).

#### Summary

Personal experience in the field, special literature review supplemented by the search in medical database PubMed (there were identified 20 relevant articles) contributed to the elaboration of the algorithm of sequential imaging diagnosis in patients with mediastinal masses. After the initial complex X-ray evaluation in dubious cases we recommend to perform computed tomography of magnetic resonance investigation supplemented, if necessary, by special methods which depend on the mediastinal mass characteristics (fat, hydric, tissue, vascular structure or lymphadenopathy).



**Резюме**

На основе собственного опыта, обзора специальной литературы, дополненного поиском в базе данных „PubMed” (было проанализировано 20 статей) был выработан алгоритм последовательной диагностики объемных образований средостения с помощью визуализирующих методов исследования. После начальной оценки, осуществляемой на основе результатов комплексного рентгенологического исследования, в неясных случаях рекомендуется выполнение компьютерной или магнитно-резонансной томографии и, при необходимости, специальных методов исследования в зависимости от структуры обнаруженного объемного образования (жировая, жидкостная, плотнотканевая, сосудистая или лимфаденопатия).

**EVALUAREA RISCULUI  
CARDIOVASCULAR  
LA PACIENȚII RENALI**

*Rodica Pascal*<sup>1,2</sup>, dr. în med., conf. univ.,  
șef secție, *Petru Cepoia*<sup>1</sup>, dr. în med.,  
medic-nefrolog,

*Svetlana Sidorencu*<sup>2</sup>, studentă

<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican,

<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Patologia cardiovasculară reprezintă cauza principală a decesului pacienților dializați [1]. Studiile recente au demonstrat că riscul cardiovascular este sporit, inclusiv la pacienții cu stadiile inițiale ale bolii cronice de rinichi [2]. Numărul mare al factorilor patogeni, care amplifică direct sau indirect riscul cardiovascular, complică aprecierea lui corectă la pacienții renali [3]. În acest context, este importantă evidențierea celor mai importanți factori de risc, precum și precizarea posibilităților de determinare a lor prin intermediul diferitelor investigații de laborator.

**Material și metode.** Revista literaturii c specialitate a fost completată cu căutarea în baza de date medicale „PubMed” cu ajutorul formulei („chronic kidney disease” OR „chronic kidney failure” OR „chronic renal failure” OR uremia OR „chronic renal insufficiency”) AND „cardiovascular risk”. Au fost evidențiate 20 de articole cu rezumate, care au avut termenii sus-menționați în titlu.

**Rezultate și discuții.** Insuficiența renală cronică, chiar formele ușoară sau moderată, reprezintă un factor de risc independent în dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare [4]. Trialurile „National Health Nu-

trition Examination Survey” și „Atherosclerosis Risk in Communities”, care în total au cuprins circa 21.000 de persoane, au furnizat următoarele rezultate: riscul cardiovascular la persoanele cu  $FG \leq 60$  ml/min. în comparație cu grupul pacienților renali cu  $FG > 90$  ml/min. este mărit cu 68%, iar mortalitatea generală – cu 51%; reducerea FG cu 10 ml/min. este asociată cu o sporire a riscului cardiovascular cu 5%, iar creșterea creatininemiei serice cu 0,1 mg/dL – cu majorarea riscului cardiovascular cu 4% (ambele studii sunt de clasa A) [5]. Studiul „Hypertension Detection and Follow-up Program”, precum și studiul „HOT” au demonstrat că riscul cardiac și severitatea IRC cresc paralel: de exemplu, riscul morții timp de 5 ani la pacienții cu creatininemia peste 1,4 mg/dL din quartilul superior a fost de 5 ori mai mare în comparație cu cei din quartilul inferior [6].

**Uremia**, consecința metabolică principală a insuficienței renale cronice, produce numai o parte din manifestări și contribuie la unele complicații ale acestei patologii grave. În același timp, la etapa actuală a dezvoltării medicinei, majoritatea pacienților uremici beneficiază de diferite metode de substituție a funcției renale, care compensează parțial intoxicația uremică. Însă, datorită varietății funcțiilor renale, simultan cu uremia progresează modificările metabolice practic în toate organele și sistemele [1]. În acest context, **homocisteina** și **acidul uric** reprezintă unii din metaboliții cu rol patologic evident. Nivelul lor crescut reflectă nu numai sporirea riscului cardiovascular, dar și persistența unor modificări metabolice, care pot fi cu succes compensate cu ajutorul tratamentului corespunzător [2, 3].

**Hipertensiunea arterială** (HTA) reprezintă un factor de risc cardiovascular recunoscut unanim în populația generală [7]. Acțiunea dăunătoare a HTA este realizată printr-un șir de mecanisme hormonale și hemodinamice: retenția de sodiu, expansiunea volemică, hiperactivarea sistemului simpatic, sistemului renină-angiotensină-aldosteron, acumularea altor substanțe vasopresoare pe fond de micșorare a nivelului celor vasodilatatorii [8]. IRC este asociată cu HTA la un număr de 20-90% din cazuri, în funcție de gradul IRC și de caracterul patologiei renale. În patogeneza HTA la pacienții renali participă disfuncția mai multor sisteme de reglare: renină-angiotensină-aldosteron, sistemul nervos simpatic, endotelina, vasopresina, parathormonul, calciul și depresia sistemului kininic, micșorarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatorii, peptidei natriuretice [9].

HTA se asociază diferiților factori de risc cardiovascular, ca ateroscleroza accelerată, hipertrofia și fibroza ventriculului stâng, coexistența cu hiperactivitatea simpatică ce condiționează asocierea aritmi-

ilor. În acest lot de pacienți mai frecvent se dezvoltă insuficiența cardiacă congestivă. HTA renală, de asemenea, agravează evoluția HTA esențiale coexistente. În afara rolului primordial în dezvoltarea și progresarea bolii coronariene, HTA renală accelerează progresia IRC la pacienții cu patologie renală cronică [10]. Nivelul sporit de **aldosteron** și de **endotelină** contribuie atât la dezvoltarea și caracterul refractar al hipertensiunii arteriale (hipervolemie, vasoconstricție periferică), cât și la avansarea afectării microvasculare generalizate, cu potențarea fibrozei interstițiale și reducerea consecutivă a funcției tuturor organelor parenchimotoase [2].

**Obezitatea** este un factor independent de risc cardiovascular datorită asocierii cu HTA, dislipidemiile și ateroscleroza [11]. Consecințele ei metabolice includ majorarea nivelului de **colesterol total**, **LDL-colesterol**, **trigliceride** și reducerea concentrației de **HDL-colesterol**. Luând în considerație o tendință clară spre cașexie la pacienții uremici, determinarea acestor indici de risc cardiovascular rămâne valabilă și pentru subiecții cu masa corporală normală. Nivelul sporit de **leptină** indică o dereglare profundă a proceselor de metabolism lipidic în organism și fundamentează necesitatea tratamentului corespunzător de durată (de obicei, cu statine) [1].

**Proteinuria** reprezintă un factor independent de risc în progresarea IRC și un factor independent de risc cardiovascular [12]. Terapia antiproteinurică veridic încetinește progresarea patologiei renale în cadrul diferitelor glomerulopatii, inclusiv în glomerulonefrite rapid progresive și nefropatie diabetică. Proteinuria în experiment se corelează cu creatinina plasmatică, masa restantă renală, gradul afectării tubulointerstițiale, TA sistolică și este în raport de corelație inversă cu hemoglobina în condiții de IRC secundară nefrectomiei incomplete la șobolani [13]. Astfel, **determinarea unimomentană sau nictimirală a proteinuriei** evident contribuie la evaluarea riscului cardiovascular la pacienții uremici.

**Anemia** este un factor de risc independent în dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare la pacienții uremici. Această opinie este susținută de reducerea modificărilor patologice la bolnavii, care beneficiază de tratament cu eritropoietină [14]. De asemenea, la pacienții uremici se pot dezvolta anemiile secundare absorbției deficitare a diferitelor substanțe necesare pentru eritropoieza normală (cianocobalamina, acidul folic, fierul). Caracterul carențial al acestor patologii permite compensarea lor prin administrarea medicamentelor respective. În acest context, este evident că evaluarea nivelului de **hemoglobină** reprezintă o parte componentă a aprecierii riscului cardiovascular individual la orice pacient renal [2].

**Tulburările metabolismului fosfocalcic**, de asemenea, intră în numărul factorilor de risc nonconvenționali. Riscul cardiovascular sporit este asociat cu creșterea nivelului de parathormon, produsul fosfocalcic sporit, hiperfosfatemia [15]. Acțiunea acestui grup de factori patogeni se manifestă, probabil, prin potențarea hipertrofiei ventriculului stâng și a disfuncției lui diastolice, prin accelerarea fibrozei miocardului; prin rolul permisiv pentru HTA [15], prin creșterea rigidității peretelui vascular și, respectiv, a rezistenței vasculare periferice, cu dezvoltarea calcinozei arteriale și miocardice în evoluția de durată a IRC terminale. În practica medicală curentă nivelul plasmatic al **parathormonului** este acceptat ca un indice sintetic pentru evaluarea severității dereglărilor patologice ale metabolismului fosfocalcic la pacienții renali [2].

**Inflamația sistemică**, produsă de uremie, este un factor suplimentar de risc cardiovascular [1]. Înțelegerea actuală a aterosclerozei ca o stare cronică inflamatorie contribuie la explicația efectelor negative ale procesului inflamator. Studiile recente au demonstrat relații strânse între inflamația cronică și dezvoltarea aterosclerozei și insuficienței cardiace congestive. Citochinele proinflamatorii condiționează dezvoltarea malnutriției proteocalorice. Importanța acestui sindrom este subliniată de existența în literatura specializată a sindromului de „malnutriție-inflamație-ateroscleroză”, demonstrând astfel manifestările principale ale inflamației cronice la pacienții renali [16]. Tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie micșorează procesul inflamator generalizat, cu atenuarea modificărilor patologice funcționale și organice din sistemul cardiovascular, sugerând astfel rolul important al sistemului RAA. Nivelul crescut de **proteina C-reactivă cu specificitate înaltă** și de **fibrinogen** reflectă severitatea modificărilor proinflamatorii din organism, oferind astfel o posibilitate reală de evaluare a influenței lor asupra riscului cardiovascular individual [1-3].

Datorită particularităților mediului intern al organismului, precum și secundar disautonomiei, la pacienții uremici este dereglată percepția durerii. Astfel, ei deseori au accese de angor pectoral atipic. Episoadele de sindrom coronarian acut se manifestă de multe ori prin înrăutățirea stării generale, apariția sau agravarea dispneei, durere abdominală, dereglarea funcțiilor sistemului nervos central [2]. ECG este capabilă să identifice timpuriu manifestările sindromului coronarian acut numai la  $\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$  din pacienți. În cazul aterosclerozei generalizate pot fi afectate și alte arii vasculare decât cea cardiacă (de ex., renală, abdominală, cerebrală, a extremităților) [3]. Evaluarea eventualelor complicații aterosclerotice în aceste bazine vas-

culare este imposibilă în practica medicală modernă fără anumite probe de laborator. Creșterea activității **hidroxibutiratdehidrogenazei, creatinfosfokinazei, mieloperoxidazei** în ser, apariția și majorarea nivelului de **troponină I** reflectă o leziune acută a miocardului [2]. În același timp, majorarea concentrației de **fosfolipide, a colesterolinei libere și acizilor grași liberi** caracterizează avansarea procesului aterosclerotic, cu dezvoltarea complicațiilor locale, indiferent de localizarea plăcii aterosclerotice instabile [1, 2].

**Concluzii.** Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții renali presupune implementarea mai multor tehnici de diagnosticare. Parametrii și indicii clinicobiologici cei mai importanți sunt: aprecierea severității afectării funcției renale, acumulării metaboliților finali, anemiei, proteinuriei, hipertensiunii arteriale (inclusiv factorii ei de risc); determinarea prezenței și severității inflamației cronice, dereglărilor metabolismului lipidic și fosfocalcic. Diagnosticarea corectă a complicațiilor procesului aterosclerotic uneori solicită implementarea unui spectru larg de metode de diagnosticare de laborator.

#### Bibliografie selectivă

1. Tănase A., Cepoida P. *Insuficiența renală*. Tipografia-Sirius SRL, Chișinău, 2009, 380 p.
2. Covic A., Covic M., Segall L., Gusbeth-Tatomir P. *Manual de Nefrologie*. Editura Polirom, Iași, 2007, 260 p.
3. Пилотович В.С., Калачик О.В. *Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии*. Москва, «Медицинская литература», 2009, 270 с.
4. Pinkau T., Hilgers K.F. et al. *How does minor renal dysfunction influence cardiovascular risk and the management of cardiovascular disease?* In: J. Am. Soc. Nephrol., 2004, 15, p. 517-523.
5. Manjunath G., Tighiouart H., et al. *Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community*. J. Am. Coll. Cardiol., 2003, 41, p. 47-55.
6. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J. et al. *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial*. In: Ann. Intern. Med., 2001, 134, p. 629-636.
7. Weir M.R., Dworkin L.D. *Antihypertensive drugs, dietary salt and renal protection: How long should you go and with which therapy?* In: Am. J. Kidney Dis., 1998, 32, p. 1-22.
8. Covic A., Gusbeth-Tatomir P., Segall L. *Afectarea cardiovasculară în boala renală cronică*, Editura Polirom, Iași, 2005, p. 431.
9. Bauwens F.R., Duprez D.A., De Buyzere M.L. et al. *Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension*. In: Am. J. Cardiol., 1991, 68(9), p. 925-929.
10. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. *Hypertension and diastolic function*. In: Drugs, 1993, vol. 46, Suppl. 2, p. 61-67.
11. Glanton C.W., Hypolite H., Hsieh P.B. et al. *Factors associated with improved short term survival in obese end stage renal disease patients*. In: Ann. Epidemiol., 2003, 13, p.136-143.
12. Pontremoli R., Viazzi F., Sofia A. et al., *Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension*. Kidney Int., 1997, 63, p. S163-165.
13. Yatsu T., Sanagi M., Fujimori A., Tomura Y., Hayashi K., Tanahashi M., Inagaki O. *Progression of renal failure with anaemia and multiple effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor in rats with renal mass reduction*. In: Pharmacol. Res., 2003, 47(3), p. 243-252.
14. Singh N.P., Chandrashekar R., Nair M., Anuradha S., Kohli R., Agarwal S.K., *The cardiovascular and hemodynamic effects of erythropoietin in chronic renal failure*. In: J. Assoc. Physicians. India, 2000, 48(3), p. 301-306.
15. Smogorzewski M. *PTH, chronic renal failure and myocardium*. In: Miner. Electrolyte Metab., 1995, 21(1-3), p. 55-62.
16. Stenvinkel P., Heimbürger O., Paultre F. et al. *Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure*. In: Kidney Int., 1999, 55, p. 1899-1911.

#### Rezumat

Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții renali reprezintă o problemă importantă a nefrologiei moderne, secundar unei rate sporite de mortalitate cardiovasculară în această grupă de pacienți. În acest studiu noi am identificat grupele majore ale factorilor de risc (severitatea insuficienței renale, anemia, proteinuria, hipertensiunea arterială, inflamația cronică, dereglările metabolismului fosfocalcic și lipidic), precum și testele de laborator corespunzătoare, care pot fi utilizate în aprecierea lor.

#### Summary

Evaluation of the cardiovascular risk in renal patients is an important issue of modern nephrology due to the significantly higher cardiovascular death rate in uremic population. In this article we have identified major groups of risk factors (renal failure severity, anemia, proteinuria, arterial hypertension, chronic inflammation, phosphorus-calcium and lipid metabolism disturbances) as well as the corresponding laboratory tests, that could be used for their identification.

#### Резюме

Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с патологией почек представляет собой важную проблему современной нефрологии из-за значительно более высокой, чем в общей популяции, сердечно-сосудистой смертности в данной группе пациентов. В этой статье мы идентифицировали наиболее важные группы факторов риска (тяжесть почечной недостаточности, ане-



мия, протеинурия, артериальная гипертензия, хроническое воспаление, нарушения фосфорно-кальциевого и жирового обмена), также как и соответствующие лабораторные тесты, которые могут быть использованы для их определения.

## EVALUAREA COMPLEXĂ DE DIAGNOSTICARE A HIPERTENSIUNII PULMONARE ARTERIALE

*Irina Cepoia*, asistentă universitară  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Hipertensiunea pulmonară arterială (HPA) reprezintă o stare patologică, care se caracterizează prin creșterea presiunii în patul vascular pulmonar arterial peste valorile normale (25 mm Hg în sistolă în repaus / 30 mm Hg la efort / 12 mm Hg în diastolă = wedge capillary pressure / rezistența vasculară > 3 Wood's Un) [1]. HPA se clasifică în HPA primară (idiopatică, familială), HPA secundară (afecțiunile pulmonare: difuze tip BPCO și astmul bronșic; afecțiunile de focar; diverse), HPA secundară emboliilor și trombozelor și HPA secundară insuficienței cardiace a cordului stâng („Clasificarea de la Evian”, 1998, confirmată în Veneția, 2003) [2]. Incidența HPA în BPCO este de 30%, iar prevalența ultimei constituie până la 1-3% la femei și până la 4-6% la bărbați. Incidența HPA la pacienții cu boli de sistem este 10-15%, iar prevalența ultimelor – circa 1% din populație.

**Material și metode.** Revista literaturii de specialitate s-a bazat pe ghidurile internaționale și recomandările consensuale accesibile în domeniu. De asemenea, am cercetat baza medicală de date „Pub-Med”, utilizând formula de căutare: „pulmonary arterial hypertension” AND (imaging OR „X ray” OR radiography OR scintigraphy OR digraphy OR echocardiography OR ultrasound) cu restricții „Abstract included”, „Title”. Au fost găsite 132 de articole relevante.

**Rezultate și discuții.** Prezentarea clinică a hipertensiunii include mai frecvente fenomene ca dispnee, slăbiciune generală, fatigabilitate sporită, durere toracică, sincope (mai ales la efort fizic) și mai rar – sindromul Ortner (răgușeala compresivă), sindromul Raynaud, hemoptiziile, tusea uscată. Sunt descrise cazuri de moarte subită. La o parte din pacienți pot lipsi semnele obiective ale hipertensiunii pulmonare arteriale. În tabloul clinic al hipertensiunii pulmonare

arteriale avansate pot predomina semne de insuficiență cardiacă congestivă a cordului drept (dispnee la efort fizic, edeme periferice, hepatomegalie, turgescență, pulsații parasternale și subxifoidiene), dilatarea matității cordului, asociată cu accentul zgomotului doi la artera pulmonară și suflul de regurgitare prin valva tricuspidală. În același timp, la pacienții cu bronhopatie cronică obstructivă aceste semne pot fi într-o anumită măsură mascate de hiperpneumatizarea pulmonară. De asemenea, în funcție de patologia de bază, în tabloul clinic pot fi prezente manifestările ei: sindromul articular și modificările tegumentare caracteristice maladiilor de sistem; cutia toracică “în butoi”, sunetul percutor “de cutie” și atenuarea respirației, raluri uscate (tip A) sau umede (tip B) în bronhopatia cronică obstructivă etc.

Investigația funcției pulmonare evaluează gravitatea și caracterul modificărilor patologice ale funcției respiratorii. Această tehnică de diagnosticare permite depistarea unor indici importanți: FEV<sub>1sec</sub>, V25-75, indicele Tiffnaud, capacitatea vitală pulmonară, prezența insuficienței respiratorii, prezența stenozei inspiratorii și/ sau hipo-/ hiperventilației pulmonare ș.a. Datele spirometrii se utilizează ca punct de reper în evaluarea severității insuficienței respiratorii, precum și a ponderii relative a schimbărilor patologice restrictive și obstructive la pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială [3, 4].

Metodele imagistice, utilizate în evaluarea pacienților cu hipertensiune pulmonară arterială includ: cateterismul cardiac, metodele radiologice convenționale (radiografia toracică multipozițională, digrafia), ecocardiografia (regimul 2D, 3D, doppler, doppler tisular, examinările cu contrast), tomografia computerizată (TC), investigația prin rezonanță magnetică (IRM), scintigrafia pulmonară [4].

Cateterismul cardiac și angiografia sunt metode de aur în evaluarea directă a severității hipertensiunii arteriale pulmonare. În același timp, sunt metode invazive și destul de scumpe, în comparație cu astfel de metode neinvazive ca ecocaradiografia și radiografia toracică. Mai multe studii științifice au demonstrat paralelismul rezultatelor acestor metode cu datele furnizate de ecocardiografie. La momentul actual, aceste metode sunt rezervate malformațiilor complexe ale cordului și vaselor magistrale, și tromboemboliilor (cazuri cu un potențial real de corecție chirurgicală a problemei). Luând în considerație raportul risc/ beneficiu și cost/ beneficiu reduse, aceste metode au o aplicabilitate limitată în evaluarea majorității pacienților cu hipertensiune pulmonară arterială [4, 5].

Radiografia toracică este o investigație neinvazivă, cu iradiere minimă și cost redus. Se efectuează



În regim multipozițional, în asociere cu investigarea altor compartimente ale corpului (de ex., mâini, picioare, baritarea tractului gastrointestinal). Această metodă imagistică permite determinarea modificărilor caracteristice pentru anumite pneumopatii (de ex., BPCO, bolile de sistem etc.), indicelui Moore, indicelui cardiotoracic, indicelui interpulmonar, diametrului trunchiului pulmonar, diametrului arterelor pulmonare și gradului HPA (indirect). Radiografia toracică este examenul radiologic cel mai frecvent efectuat pe plan mondial și este pe larg utilizat pentru monitorizarea dinamică a mai multor patologii pulmonare și cardiace. În comparație cu ecocardiografia prezintă date complementare despre afectarea pulmonară asociată [5, 6].

Digrafia toracică este o investigație radiologică simplă, care permite diferențierea modificărilor obstructive de cele restrictive, iar luând în considerație prezența lor simultană la majoritatea pacienților – impactul lor relativ asupra funcției pulmonare. Această metoda imagistică permite depistarea: funcției pulmonare la nivelul ariei pulmonare superioare, medii și inferioare, care se apreciază prin mobilitate costală la nivelul respectiv; a suprafeței plămânilor la expirație și inspirație; amplitudinii mișcărilor coastelor; amplitudinii mișcării diafragmei; coeficientului frenicocostal. Digrafia toracică contribuie la diferențierea aportului modificărilor restrictive și obstructive la simptomatologia clinico-imagistică.

Ecocardiografia reprezintă o metodă neinvazivă de cercetare a HPA, poate fi efectuată în repaus și după un stres farmacologic sau un efort fizic. Ecocardiografia permite determinarea: presiunii sistolice în artera pulmonară, diametrului arterei pulmonare, disfuncției ventriculului drept, grosimii pereților cavităților cordului, dimensiunilor cavităților drepte ale cordului, regurgitației la nivelul valvei tricuspide și pulmonare. Caracterul neinvaziv, specificitatea și costul acceptabil poziționează ecocardiografia ca metodă de primă elecție în examinarea pacienților cu hipertensiune pulmonară arterială [7, 8].

Cu toate că tomografia computerizată este o metodă neinvazivă, ea este asociată cu o iradiere semnificativă a pacientului, ceea ce reduce evident utilizarea ei în monitorizarea dinamică a evoluției HPA. Ea permite evaluarea grosimii peretelui ventriculului drept, diametrului trunchiului arterial pulmonar, arterelor pulmonare. Indicațiile de bază la pacienții cu HPA cuprind confirmarea/excluderea unei patologii pulmonare difuze interstițiale și a sindromului tromboembolic pulmonar. Raporturile cost/beneficiu și risc/beneficiu în aprecierea HPA (cu excepția situațiilor clinice sus-numite) sunt cu mult reduse în comparație cu ecocardiografia și radiografia toracică [9, 10].

Investigația prin rezonanța magnetică este o metodă cu sensibilitate/specificitate similară sau puțin mai mare, în comparație cu ecocardiografia în evaluarea HPA. IRM oferă posibilitate de determinare a disfuncției ventriculului drept, presiunii în artera pulmonară (indirect), fracției de ejeție a ventriculului drept, volumului ventriculului drept (telesistolic, telediastolic), grosimii și masei ventriculului drept, formei cavităților cardiace, precum și a diametrului trunchiului pulmonar și arterelor pulmonare. Ca și ecocardiografia, este o metodă neinvazivă, dar mult mai scumpă. Informația suplimentară furnizată de această metodă nu este suficientă pentru fundamentarea utilizării ei comparativ cu ecocardiografia în evaluarea pacienților [11].

În ultimii 20 de ani nu au fost efectuate studii de scintigrafie pulmonară, care ar fi vizat corelația datelor scintigrafice cu HPA. În „PubMed” există numai 1 articol relevant, care stipulează că: „[...] *scintigrafia pulmonară se caracterizează printr-o sensibilitatea redusă și specificitate joasă vizavi de datele angiografiei și metodelor radiologice convenționale*” [12]. Scintigrafia pulmonară se utilizează cu predilecție la pacienții cu sindrom tromboembolic pulmonar pentru determinarea regiunii afectate hipoperfuzate (cca 1-2% HPA secundare), iar studiul efectuat vizează cazuri de afectare difuză a patului vascular pulmonar (cca 95% din cazuri de HPA secundară).

**Concluzii.** Deși cateterismul cardiac rămâne standardul de aur în evaluarea de diagnostic complexă a pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară, caracterul lui invaziv și costul ridicat nu permit aplicarea practică largă a acestei opțiuni de diagnosticare. În același timp, ecocardiografia, metodă neinvazivă și mult mai accesibilă din punct de vedere economic, corelează bine cu rezultatele cateterismului cardiac și, astfel, l-a înlocuit din anii '90 ai secolului trecut în activitatea practică a clinicilor specializate. Examenul radiografic completează datele ultrasonografice prin oferirea datelor prețioase privind starea circulației pulmonare și caracterul modificărilor patologice din plămâni.

#### Bibliografie selectivă

1. Mclaughlin V., Archer S., Badesch D. et al. *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2009, 53, p.1573-1619.
2. Simonneau G., Galie N., Rubin L. et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. In: J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, p. 5S-12S.
3. Cuttica M., Kalhan R., Shlobin O. et al. *Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD*. In: Respir. Med., 2010, 104(12), p.1877-1882.

4. Natali D., Simonneau G., Humbert M., Montani D. *Investigation of pulmonary hypertension*. In: Rev. Pneumol. Clin., 2008, 64(3), p. 151-161.
5. Peacock A., Naeije R., Galiè N., Rubin L. *Endpoints and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress?* In: Eur. Respir. J., 2009, 34(1), p.231-242.
6. Strollo D., Goldin J. *Imaging lung disease in systemic sclerosis*. In: Curr. Rheumatol. Rep., 2010, 12(2), p. 156-161.
7. Denton C., Cailles J., Phillips G. et al. *Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. In: Br. J. Rheumatol., 1997, 36, p.239-243.
8. Penning S., Robinson K., Major C. et al. *A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension*. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, 184, p. 1568-1570.
9. Schannwell C., Steiner S., Strauer B. *Diagnostics in pulmonary hypertension*. In: J. Physiol. Pharmacol., 2007, 58 Suppl. 5(Pt 2), p. 591-602.
10. McLure L., Peacock A. *Imaging of the heart in pulmonary hypertension*. In: Int. J. Clin. Pract. Suppl., 2007, (156), p. 15-26.
11. Laffon E., Vallet C., Bernard V., et al. *A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary hypertension*. In: J. Appl. Physiol., 2004, 96, p. 463-468.
12. Страхов С. *Легочная гемодинамика при острых и хронических воспалительных заболеваниях лёгких у детей*. В: Мед. Радиол., 1988, 33(6), с. 8-14.

### Rezumat

Studiul efectuat reprezintă revista literaturii de specialitate, fundamentată de medicina bazată pe dovezi, completată prin date din baza de date medicale „PubMed”. Ecocardiografia reprezintă metoda de elecție în aprecierea hipertensiunii pulmonare arteriale în practica clinică actuală, rezultatele ecografice sunt evaluate în baza datelor privind schimbările pulmonare patologice și modificările circulației pulmonare, furnizate de studiul radiologic. Alte metode imagistice sunt rezervate situațiilor de diagnostic complicat.

### Summary

Carried out analysis represents literature review of the existing sources respecting the principles of the evidence-based medicine and supplemented by an extensive search in the medical database „PubMed”. Echocardiography remains the primary method in the evaluation of the arterial pulmonary hypertension in modern clinical practice, although echocardiography results should be evaluated basing on the X-ray data about pathologic lung changes as well as the modifications in pulmonary circulation. Other imaging diagnostic modalities should be reserved to the cases of diagnostic difficulties.

### Резюме

Выполненное исследование представляет собой анализ специальной литературы, соответствующей

принципам доказательной медицины и дополненной информацией из медицинской базы данных „PubMed”. Эхокардиография представляет собой основной метод оценки легочной артериальной гипертензии в современной клинической практике, но данные эхокардиографии следует дополнять рентгеновским исследованием, которое позволяет выявить вероятные патологические изменения в лёгких, а также нарушения легочной гемодинамики. Другие методы визуализации применяются в сложных диагностических случаях.

## STUDIUL HIPERTENSIUNII PULMONARE ARTERIALE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE OBSTRUCTIVĂ SAU RESTRICTIVĂ

*Irina Cepoia*, asistentă universitară  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Hipertensiunea pulmonară arterială (HPA) este un sindrom care se dezvoltă în cadrul diferitelor maladii, agravând evoluția lor și uneori provocând complicații letale. Diagnosticul de hipertensiune pulmonară arterială se determină la pacienții cu presiunea arterială pulmonară sistolică peste 25 mm Hg în repaus și rezistența vasculară > 3 Wood’s Un [1]. Există 2 grupe principale de maladii pulmonare, care contribuie la dezvoltarea HPA: BPCO cu predominarea insuficienței respiratorii obstructive și bolile de sistem asociate cu vasculite pulmonare și dezvoltarea insuficienței respiratorii preponderent restrictive [2]. Analiza datelor epidemiologice apreciază rata hipertensiunii arteriale pulmonare, cauzate de patologii pulmonare, la nivel de circa 1%.

**Material și metode.** Studiul efectuat se bazează pe 83 de pacienți, inclusiv 31 (37,3%) de bărbați și 52 (62,7%) de femei. Vârsta lor a oscilat între 28 și 71 de ani, media fiind de 52,35±0,86 ani (M±m), iar mediana – 53 de ani. IMC pacienților a oscilat între 19,84 și 28,71 kg/m<sup>2</sup>, media fiind de 24,09±0,22 kg/m<sup>2</sup> (M±m), iar mediana – 24,16 kg/m<sup>2</sup>. 39 de bolnavi din lotul studiat au avut modificări preponderent obstructive, cauzate de BPCO. Printre pacienții cu BPCO au predominat bărbații (nr=21) versus femeii (nr=18). 44 de bolnavi cu modificări preponderent restrictive au avut maladii de sistem, inclusiv: 13 (15,7%) pacienți – sclerodermia de sistem, 11 (13,3%) – lupus eritematos de sistem, 20 (24,1%) bolnavi – artrită reumatoidă. Printre pacienții cu maladii de sistem au predominat femeile (nr=34) versus bărbații (nr=10). În total am

depistat 20 (24,1%) de fumători și 63 (75,9%) de nefumători. Vechimea dispneei a variat între 4 și 28 de ani, media fiind  $11,37 \pm 0,56$  ani ( $M \pm m$ ), iar mediana – 10 ani. Vechimea bolii a variat între 2 și 15 ani, media fiind de  $5,13 \pm 0,33$  ani ( $M \pm m$ ), iar mediana – 5 ani. Numărul de acutizări a variat între 1 și 3 pe an, media fiind  $1,78 \pm 0,06$  anual ( $M \pm m$ ), iar mediana – 2 pe an. Studiul statistic a fost efectuat cu ajutorul programei „Statistica 7.0”, fiind utilizate metoda corelațională după Spearman și metoda ANOVA. Valorile  $p < 0,05$  au fost considerate statistic veridice.

**Rezultate și discuții.** Agravarea insuficienței respiratorii este asociată cu creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară ( $p < 0,05$ ) (figura 1). Agravarea HPA, determinată radiologic, este asociată cu creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară ( $p < 0,001$ ) (figura 2).

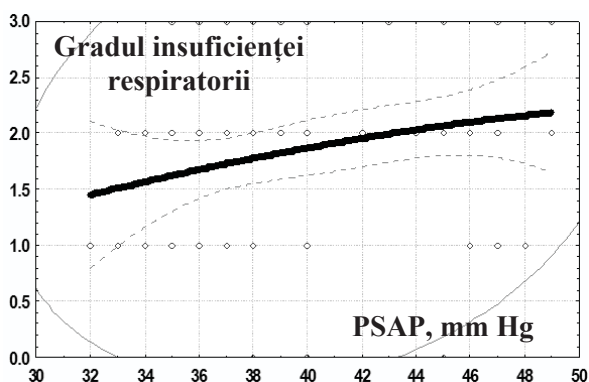


Figura 1. Corelația dintre gradul insuficienței respiratorii și presiunea sistolică în artera pulmonară.

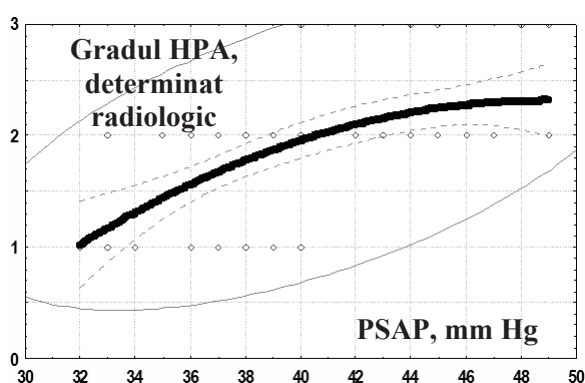


Figura 2. Corelația dintre gradul HPA, determinat radiologic, și presiunea sistolică în artera pulmonară.

Agravarea HPA, determinată radiografic, corelează cu agravarea insuficienței cardiace, apreciate obiectiv prin măsurarea venei cave inferioare ( $p < 0,001$ ) (figura 3). Creșterea PSAP corelează cu agravarea insuficienței cardiace, apreciate obiectiv prin măsurarea venei cave inferioare ( $p < 0,001$ ) (figura 4).

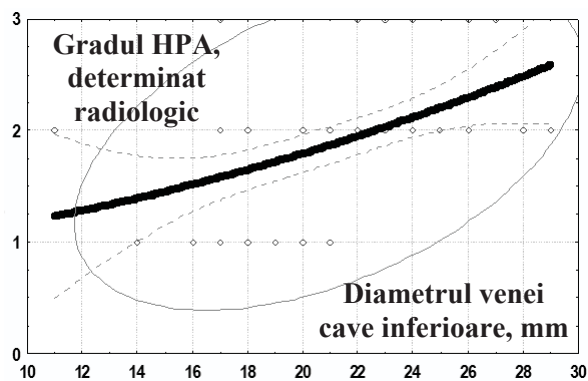


Figura 3. Corelația dintre gradul HPA, determinat radiologic, și diametrul venei cave inferioare.

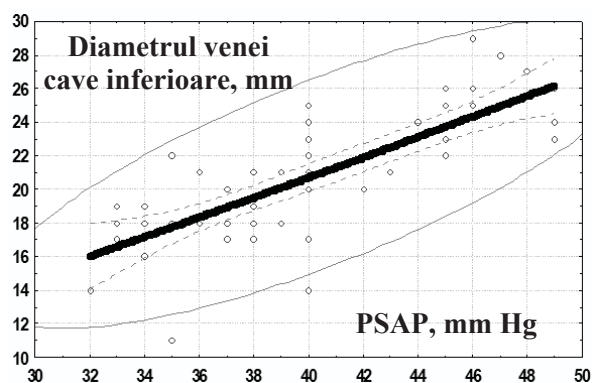


Figura 4. Corelația dintre presiunea sistolică în artera pulmonară și diametrul venei cave inferioare.

În continuare am comparat modificările patologice radiologice și ecocardiografice la pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială, care suferă de BPCO și maladii de sistem, prin intermediul testului ANOVA. Am depistat 3 indici care au fost statistic veridic diferiți în aceste grupuri: raportul volumului telediastolic al ventriculului stâng și masei miocardului ventriculului stâng, grosimea relativă a pereților ventriculului stâng și indicele de hipertensiune pulmonară arterială (vezi tabelul). Raportul VTDVS/ MMVS la pacienții cu BPCO a fost în medie  $0,64 \pm 0,04$   $\text{cm}^3/\text{g}$ , iar la bolnavii cu patologie de sistem –  $0,55 \pm 0,02$   $\text{cm}^3/\text{g}$  ( $p < 0,05$ ). GRPVS la pacienții cu boli de sistem a fost  $0,41 \pm 0,007$  versus  $0,38 \pm 0,01$  la cei cu BPCO ( $p < 0,05$ ). Datele acumulate ne permit să conchidem că în cadrul maladiilor de sistem se dezvoltă miocardita, care ecografic se manifestă prin îngroșarea pereților ventriculului stâng. La pacienții cu BPCO nu apare astfel de complicație.

Tabelul 1

**Comparația modificărilor ecografice și radiologice în bolile de sistem și în BPCO**

Indice	$R^2$ , ajustată	$p$
Insuficiența respiratorie	0.014406	0.186727
IMMVS	0.028152	0.115250

VTDVS/ MMVS	0.074550	0.024634
GRPVS	0.086094	0.016883
VCF	0.000460	0.315972
Indicele cardiac	0.018266	0.162660
AD, diametrul maxim	-0.005043	0.397040
VD, diametrul maxim	0.026210	0.123220
PSAP	0.007003	0.245215
Diametrul v. cava inferior	-0.018858	0.981972
IHPA	0.086174	0.016838
ICT	0.042944	0.069871
Gradul HPA (radiologic)	-0.017427	0.785187
DIP/T	0.026851	0.120525

Notă: HPA – hipertensiunea pulmonară arterială, PSAP – presiunea arterială pulmonară, IMMVS – indicele masei miocardului ventriculului stâng, VTDVS – volumul telediastolic al ventriculului stâng, GRPVS – grosimea relativă a pereților ventriculului stâng, VCF – viteza medie de contracție, AD – atriu drept, VD – ventriculul drept, IHPA – indicele radiologic de hipertensiune pulmonară arterială

Creșterea valorilor presiunii sistolice în artera pulmonară, determinată ecografic, este asociată cu avansarea componentului restrictiv al insuficienței respiratorii la pacienții fără obstrucție: valorile presiunii sistolice arteriale pulmonare au fost  $38,32 \pm 1,11$  mm Hg la bolnavii fără obstrucție și cu dereglări restrictive de gradul I;  $41,44 \pm 1,11$  mm Hg la cei fără obstrucție și cu dereglări restrictive de gradul II ( $p < 0,05$  versus primul grup) și  $41,70 \pm 1,34$  mm Hg la pacienții fără obstrucție și cu dereglări restrictive de gradul III ( $p < 0,05$  versus primul grup). Situație similară a fost determinată la pacienții cu obstrucție de gradul I: valorile presiunii sistolice arteriale pulmonare au fost  $38,60 \pm 0,98$  mm Hg la bolnavii cu dereglări restrictive de gradul I;  $41,10 \pm 1,41$  mm Hg la cei cu dereglările restrictive de gradul II ( $p < 0,05$  versus primul grup) și  $44,40 \pm 1,89$  mm Hg la pacienții cu dereglări restrictive de gradul III ( $p < 0,01$  versus primul grup).

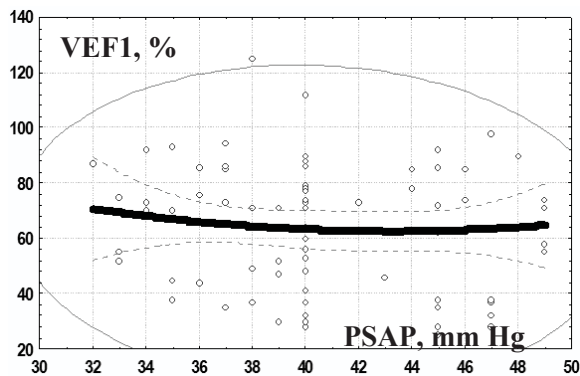


Figura 5. Corelația dintre VEF1 (%) și PSAP (mm Hg).

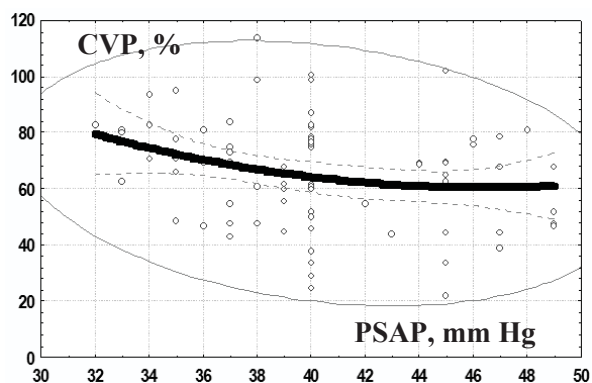


Figura 6. Corelația dintre CVP (%) și PSAP (mm Hg).

Gradul obstrucției, apreciat ca procentul VEF1, nu corelează cu valorile presiunii sistolice arteriale pulmonare ( $p > 0,05$ ) (figura 5). În același timp, figura 6 demonstrează existența corelației inverse statistice veridice între gradul restricției, apreciate ca CVP (%), cu valorile presiunii sistolice arteriale pulmonare ( $p < 0,05$ ) (figura 6). Similar cu cazul de studiu corelativ cu PSAP, severitatea obstrucției (VEF1,%) nu corelează cu diametrul venei cave inferioare – un semn al insuficienței cardiace ( $p > 0,05$ ) (figura 7). În același timp, severitatea restricției corelează invers cu diametrul venei cave inferioare ( $p < 0,01$ ) (figura 8). Astfel, în rezultatul studiului efectuat putem conchide că modificările restrictive au o influență mai mare, în comparație cu cele obstructive asupra dezvoltării atât a HPA, cât și a ICC.

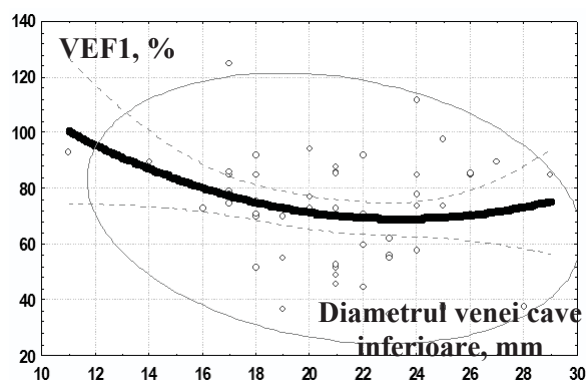


Figura 7. Corelația dintre VEF1 (%) și diametrul venei cave inferioare (mm).



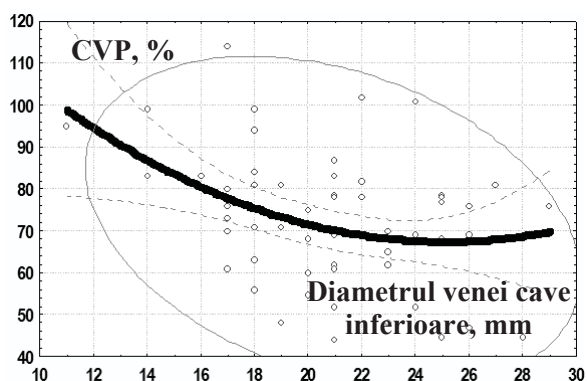


Figura 8. Corelația dintre CVP (%) și diametrul venei cave inferioare (mm).

**Concluzii.** Gravitatea insuficienței respiratorii globale corelează cu semnele ecocardiografice și radiografice ale hipertensiunii arteriale pulmonare. Severitatea semnelor de hipertensiune arterială pulmonară, determinate radiografic, corelează cu agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare, evaluate ecocardiografic. Componentul restrictiv al insuficienței respiratorii, în special în caz de modificări patologice avansate, contribuie mai semnificativ la progresia hipertensiunii arteriale pulmonare, decât componentul obstructiv.

#### Bibliografie selectivă

1. McLaughlin V., Archer S., Badesch D. et al. *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2009, 53, p. 1573–1619.
2. Simonneau G., Galie N., Rubin L. et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43, p. 5S-12S.

#### Rezumat

A fost efectuat un studiu imagistic al hipertensiunii pulmonare arteriale la 83 de pacienți: 39 de bolnavi – cu BPCO (modificări preponderent obstructive) și 44 de bolnavi – cu maladii de sistem cu afectare pulmonară (modificări preponderent restrictive). Am demonstrat că gravitatea insuficienței respiratorii globale corelează cu semnele ecocardiografice și radiografice ale hipertensiunii arteriale pulmonare, fiind determinată și de corelația dintre unele manifestări radiologice și ecocardiografice. Componentul restrictiv al insuficienței respiratorii a influențat valorile tensiunii pulmonare mai semnificativ, în comparație cu cel obstructiv.

#### Summary

There was carried out an imaging study of arterial pulmonary hypertension in 83 patients: 39 patients suffered from COPD with dominated obstruction and 44 patients with systemic disease associated with pulmonary affection with dominated restriction. I have demonstrated that the severity of respiratory failure correlates with radiological

and echocardiographic signs of arterial pulmonary hypertension, also being determined and the correlation between the results provided by these diagnostic methods. Restrictive component of the respiratory insufficiency influenced pulmonary tissue values more than obstructive one.

#### Резюме

Было выполнено исследование артериальной легочной гипертензии у 83 пациентов: у 39 пациентов с ХОБЛ (доминируют obstructивные изменения) и у 44 больных с системными заболеваниями с поражением лёгких (доминируют рестриктивные изменения). В ходе проведенного исследования было установлено, что эхокардиографическая и рентгенологическая симптоматика легочной артериальной гипертензии коррелирует с выраженностью дыхательной недостаточности, а также наличие корреляций между показателями этих двух визуализирующих техник. Рестриктивный компонент дыхательной недостаточности оказывает большее влияние на показатели легочной артериальной гипертензии, чем obstructивный компонент.

## DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL PROCESELOR INFLAMATOARE INTRAORBITARE

—  
**Ana Vrabii**<sup>1</sup>, rezidentă,  
**Stela Munteanu**<sup>1</sup>, rezidentă,  
**Vera Lupasco**<sup>1,2</sup>, dr. în med.,  
 conf. univ., șef secție,  
**Elena Cepoia**<sup>1,2</sup>, dr. în med.,  
 conf. univ., medic-radiolog  
<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Procesele inflamatoare intraorbitare au, de obicei, un caracter secundar, fiind cauzate de inflamația structurilor anatomice adiacente (de ex., sinuzită) [1, 2], de un traumatism orbital sau reprezintă complicația unui proces inflamator la distanță (de ex., tuberculoză). Mult mai rar este diagnosticată inflamația orbitală primară [3]. Inflamația structurilor intraorbitare afectează funcția analizatorului vizual și la o parte din pacienți poate cauza dezvoltarea cecității. Examenul imagistic are rol-cheie în diagnosticul pozitiv și diferențial al proceselor inflamatoare intraorbitare [4].

**Material și metode.** Studiul este o revistă a literaturii de specialitate privind particularitățile abordării imagistice a diferitelor tipuri de inflamație orbitală. A fost efectuată căutarea în baza de date “PubMed” prin intermediul formulei (orbit OR orbital OR intra-

orbital) AND (inflammation OR inflammatory). Am depistat 20 de articole care corespundeau restrângerilor „review” și „all in title”. Suplimentar la revista literaturii, studiul conține cercetări retrospective ale modificărilor imagistice la pacienții cu inflamație intraorbitală specifică sau nespecifică. Pe parcurs de 15 ani (1993-2007), complicații oculare au fost diagnosticate la 52 de pacienți (39 bărbați și 13 femei) cu patologia sinusurilor aeriene de față. Vârsta bolnavilor a variat de la 12 până la 72 de ani. Toți pacienții au fost consultați în secția de radiodiagnostic a IMSP Spitalul Clinic Republican (SCP). Printre pacienții oftalmologici investigați în SCP între anii 2006 și 2010, au fost diagnosticate 7 cazuri de tuberculoză orbitală – 3 femei și 4 bărbați. Vârsta lor a oscilat de la 22 până la 55 de ani, vârsta medie –  $38,59 \pm 6,54$  ani ( $M \pm m$ ). Pacienții au fost supuși examenului radiologic convențional, precum și metodelor imagistice mai performante, inclusiv tomografia computerizată și investigația prin rezonanță magnetică. Toate cazurile de tuberculoză orbitală diagnosticate au fost confirmate histologic.

**Rezultate și discuții.** Bolile inflamatorii intraorbitare (inflamație nespecifică sau specifică – de ex., tuberculoasă, – inflamație cronică productivă, chisturi, abcese, tuberculoză, afectare luetică) au, de obicei, un caracter secundar [4]. Apariția lor este asociată cu procesele inflamatorii care s-au extins spre orbită de la structurile anatomice adiacente, inclusiv sinusurile, dinții, maxila, fosa pterigopalatină, țesuturile moi (furuncul, erizipel etc.). Prin razele X putem detecta schimbările din sinusurile paranazale, dinți, în caz de alterare a integrității oaselor pereților orbitari. Studiul imagistic debutează cu un clișeu de ansamblu al orbitelor în două proiecții. Dacă este necesar, se efectuează clișeurile radiologice în proiecții speciale (proiecțiile Reze, Fastovski, stereoradiografia), care permit vizualizarea optimă a celulelor etmoidale, fosei pterigopalatine, sinusurilor aeriene de față [3].

Tomografia computerizată (TC) este mai sensibilă și mai specifică decât radiografia în depistarea leziunilor osoase. De asemenea, TC spiralată permite reconstrucția tridimensională a zonei afectate, contribuind astfel la optimizarea eventualului acces chirurgical. Aprecierea afectării structurilor intracraniene contribuie esențial la determinarea volumului de măsuri de tratament. În același timp, TC este o modalitate de diagnosticare importantă pentru diferențierea proceselor inflamatorii intraorbitare, concretizând caracterul și localizarea patologiei primare [2]. Investigația prin rezonanță magnetică este o opțiune imagistică ideală în caz de afectare a țesuturilor moi. Aplicarea tehnicilor speciale permite o diferențiere între țesuturile moi normale și inflamate [5].

La pacienții cu inflamație intraorbitală cronică productivă, pe clișeul radiologic se determină o lărgire consistentă a orbitei afectate în absența modificărilor distructive. Apariția abceselor este asociată cu micșorarea transparenței zonei afectate, iar contururile ei devin neclare. Astfel de complicații sunt mai bine vizualizate prin CT sau IRM. În caz de afectare luetică se determină periostita specifică, uneori cu apariția gumelor sifilitice, care se manifestă radiologic prin hiperostoza limitată și apariția centrului radiopac [2, 4].

Printre pacienții cu sinuzite, prezența complicațiilor oculare a fost relativ mai frecventă la cei cu poliși pansinuzită, – 40 din 52 de pacienți examinați. Hemisinuzita pe dreapta a fost depistată la 14 bolnavi, iar din stânga – la 22. Hemisinuzita la majoritatea pacienților s-a manifestat printr-o afectare simultană a sinusului frontal și celui etmoidal, cu o asociere eventuală a highmoritei. La 4 pacienți a fost diagnosticată pansinuzită. Monosinuzita s-a întâlnit mai rar, fiind depistată numai în 12 cazuri și s-a manifestat prin highmorită pe dreapta (7 cazuri) și pe stânga (5 cazuri). Debutul răspândirii intraorbitare a procesului infecțios a fost asociat cu edemul periorbital, cauzat de celulita orbitală.

În grupul investigat examenul radiografic orbital convențional determină opacifierea orbitei, sinusurilor aeriene de față și edemul mucoasei asociate cu proptoză. Astfel, examenul radiologic clasic reprezintă primul pas în diagnosticarea pacienților cu eventuale complicații rinogene oculare. Efectuarea proiecțiilor speciale (Fastovski, Reze, stereoradiografie) este necesară pentru o vizualizare mai clară a destrucției osoase, care a fost diagnosticată la 44 (84,6%) pacienți, și reprezintă următorul pas în procesul de diagnostic. Dezvoltarea complicațiilor neurologice la astfel de bolnavi solicită implicarea urgentă a tomografiei computerizate sau, în unele cazuri, a investigației prin rezonanță magnetică.

De asemenea, am analizat un număr de cazuri clinice considerate instructive din punct de vedere a diagnosticării pozitive, precum și a evaluării rezultatelor imagistice în dinamică.

*Caz clinic 1.* Pacienta A., de 19 ani, s-a prezentat cu acuze de hemicranialgie, febră, frisoane, exoftalmie pe stânga și diminuarea acuității vizuale. Boala a debutat cu 2 săptămâni înainte de consultație, manifestându-se prin rinoree purulentă din stânga. Cu o zi înainte de consultație starea pacientei s-a agravat prin dezvoltarea complicațiilor sus-menționate. Radiografia sinusurilor paranazale de față depistează hemisinuzită acută pe stânga, complicată cu destrucția peretelui intern al celulelor etmoidale și a peretelui inferior al recesului supraorbital. S-a determinat infil-

trația mușchilor orbitari adiacenți. Devierea septului nazal. Procedeele Fastovski confirmă destrucția pereților sinusurilor aeriene de față din stânga și infiltrarea mușchilor juxtapuși. Investigația prin rezonanță magnetică a confirmat diagnosticul.

*Caz clinic 2.* Pacientul B. a fost internat în Spitalul Clinic Republican cu acuze de cefalee, exoftalmie progresivă și rinoree mucopurulentă. Maladia a debutat cu circa o lună înainte de spitalizare. Radiografia orbitală simplă, precum și procedeele Reze a determinat prezența piocelului la nivelul sinusului frontal stâng, care au schimbat forma orbitei, deplasând spre inferior peretele orbital superior. Investigația prin rezonanță magnetică a determinat o formațiune solidă în proiecția sinusului frontal stâng cu dimensiunile 4,1x3,0x3,6 cm. Această formațiune este bine delimitată și izointensă în  $T_{1W}$  și hiperintensă în  $T_{2W}$ . La a treia zi după intervenția chirurgicală de corecție sinusul frontal rămâne drenat, exoftalmia a regresat.

*Caz clinic 3.* Pacientul C. a fost internat în IMSP Spitalul Clinic Republican cu acuze de cefalee difuză permanentă intensivă, fatigabilitate sporită, astenie generală severă și slăbiciune musculară. De asemenea, s-a înregistrat exoftalmie pe stânga. Clișeul radiologic a sinusurilor aeriene de față, efectuat de urgență, a depistat o stare postoperatorie de plastie în meningocel prin metoda de autotransplantare a fragmentului osos. A fost depistată opacifierea totală a sinusului frontal stâng, cu defect osos 2 X 3 mm în peretele posterior, fapt care ne-a permis să presupunem o fistulă și în continuare – abces cerebral al lobului frontal stâng. Pe seria de imagini ale tomografiei computerizate în proiecția celulelor etmoidale, din stânga se determină o formațiune din țesut moale, care pătrunde în craniu printr-un defect osos al fosei craniene anterioare din stânga (3,8 X 2,7 cm). Ventriculele cerebrale – cu aspect normal, structurile craniene mediane nu sunt deplasate. Bolnavul a fost operat de urgență (frontotomie cu drenarea abcesului cerebral). A fost înlăturată o structură “polipoasă”, studiul histologic a determinat mucoasa nazală inflamată. Perioada postoperatorie (2 săptămâni) a decurs fără complicații. Investigația prin rezonanță magnetică repetată a evidențiat zone de glioză în regiunea lobilor frontali bilaterali, în special pe stânga. În celulele etmoidale, sinusul sfenoidal pe dreapta au fost determinate depuneri proliferative masive, cu acumulări lichidiene cu un conținut proteic crescut. În osul frontal – defecte postoperatorii. După intervenție chirurgicală starea pacientului s-a ameliorat și el a fost externat pentru continuarea tratamentului antibacterian conservator în condiții de ambulatoriu.

În caz de o afectare tuberculoasă a țesuturilor orbitare pacienții în marea majoritate a cazurilor s-au

adresat la medic cu semne de intoxicație tuberculoasă. Oftalmologic a fost depistată uveita specifică tuberculoasă (4 cazuri) și reducerea acuității vizuale. 5 din 7 pacienți au avut în antecedente tuberculoză pulmonară tratată cu succes, ceea ce a facilitat procesul de diagnosticare a maladii. Radiografia pulmonară în toate cazurile a determinat prezența sechelelor tuberculozei suportate (2 cazuri) sau tuberculozei nodulare active (5 cazuri), eventual asociate cu efuziune pleurală metatuberculoasă (3 cazuri). Radiologic a fost determinată osteoporoza difuză a orbitei și calcinate unice fine în mușchii și tunicile oculare, poziția cărora se schimba în funcție de mișcarea ochilor. Pentru aceste modificări patologice este caracteristică afectarea unilaterală și localizarea osteoporozei în regiunile adiacente țesuturilor moi afectate ale orbitei. Tomografia computerizată a depistat rarifierea structurii osoase a pereților orbitari și incluziuni de calciu în țesuturile moi. Granuloamele tuberculoase au fost vizualizate sub formă de inomogenitate a țesuturilor moi afectate. Aceste modificări coincid cu cele descrise în literatura de specialitate [6, 7].

**Concluzii.** Procesele inflamatoare intraorbitare cuprind o gamă largă de patologii, care potențial pot afecta toate structurile orbitare și la unii pacienți pot condiționa cecitatea ochiului afectat. Luând în considerație manifestările clinice nespecifice, metodelor imagistice le revine rolul de bază în diagnosticarea timpurie a proceselor inflamatoare intraorbitare.

#### Bibliografie selectivă

1. Hoxworth J., Glastonbury C. *Orbital and intracranial complications of acute sinusitis*. In: Neuroimaging Clin. N. Am., 2010, 20(4), p. 511-526.
2. Pereira F., Velasco e Cruz A., Anselmo-Lima W., Elias Júnior J. *Computed tomographic patterns of orbital cellulitis due to sinusitis*. In: Arq. Bras. Oftalmol., 2006, 69(4), p. 513-518.
3. Espinoza G. *Orbital inflammatory pseudotumors: etiology, differential diagnosis, and management*. In: Curr. Rheumatol. Rep., 2010, 12(6), p. 443-447.
4. Gordon L. *Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge*. In: Eye (Lond.), 2006, 20(10), p. 1196-1206.
5. Zimmer A., Reith W. *Inflammatory diseases of the orbit*. In: Radiologie, 2008, 48(12), p. 1143-1149.
6. Madge S., Prabhakaran V., Shome D., Kim U., Honnavar S., Selva D. *Orbital tuberculosis: a review of the literature*. In: Orbit, 2008, 27(4), p. 267-277.
7. Narula M., Chaudhary V., Baruah D., Kathuria M., Anand R. *Pictorial essay: Orbital tuberculosis*. In: Indian J. Radiol. Imaging, 2010, 20(1), p. 6-10.

#### Rezumat

Procesele inflamatoare intraorbitare cuprind o gamă largă de patologii, care potențial pot afecta toate structurile



orbitare și la unii pacienți pot condiționa cecitatea ochiului afectat. Luând în considerație manifestările clinice nespecifice, metodelor imagistice le revine rolul de bază în diagnosticarea timpurie a proceselor inflamatoare intraorbitare. Cercetarea literaturii de specialitate a fost completată de experiența personală, obiectivizată prin 2 studii retrospective, care au analizat particularitățile imagistice ale infecției intraorbitare specifice și celei nespecifice.

#### Summary

Inflammatory intraorbital processes include a large spectrum of pathologies, that potentially can affect all anatomical structures of the orbit and finally lead to the blindness in some patients. Taking into consideration non-specific clinical manifestations of the orbitary inflammatory processes, well-timed diagnosis can only be provided by corresponding imaging modalities. Special literature review was supplemented by the personal experience, presented in 2 retrospective studies of the specific and non-specific orbital inflammation's characteristics.

#### Резюме

Воспалительные внутриглазные процессы вызываются большим числом различных заболеваний, которые потенциально способны поражать все анатомические структуры глазницы, в том числе вызывать слепоту у части пациентов. Принимая во внимание неспецифичность клинических проявлений, именно визуализирующим технологиям отводится первое место в своевременной диагностике воспалительных процессов орбиты. Обзор литературы был дополнен 2-мя ретроспективными исследованиями, в которых мы изучили особенности инструментальных проявлений специфических и неспецифических воспалительных процессов орбиты.

## APORTUL ECOCARDIOGRAFIEI ÎN EVALUAREA HIPERTENSIUNII PULMONARE ARTERIALE

*Irina Cepoia*, asistentă universitară  
<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Conform definiției consensuale, hipertensiunea arterială pulmonară (HPA) se definește ca o condiție patologică cu majorarea presiunii pulmonare arteriale peste valorile normale, egale cu 25 mm Hg în sistolă în repaus sau cu 30 mm Hg la efort, sau 12 mm Hg în diastolă. De asemenea, la astfel de pacienți rezistența vasculară (wedge cappillary pressure) întrece limita de 3 Wood's Un [1]. Ecocardiografia reprezintă o modalitate de diagnosticare de bază în evaluarea noninvazivă a hipertensiunii pulmonare arteriale [2]. Această metodă permite determinarea

presiunii arteriale pulmonare și rezistenței vasculare pulmonare, care caracterizează direct HPA. În același timp, pot fi apreciate și consecințele acestei afecțiuni, ca dilatația compartimentelor drepte ale cordului, dezvoltarea regurgitației tricuspide și a stazei venoase [3].

**Material și metode.** Revista literaturii de specialitate a fost efectuată prin analiza articolelor accesibile în baza de date medicale „PubMed”, cu motorul de căutare „Medline”, cu ajutorul formulei („pulmonary hypertension” OR „pulmonary vascular disease” OR „pulmonary arterial hypertension”) AND (echocardiography OR echocardiographic OR doppler OR ultrasound) și aplicarea restricțiilor „Title” și „Review”. Am depistat 26 de articole corespunzătoare scopului studiului efectuat. De asemenea, au fost consultate și lucrările științifice contemporane din domeniu, care respectă principiile medicinei bazate pe dovezi.

**Rezultate și discuții.** Studiul ecocardiografic al hipertensiunii pulmonare arteriale reprezintă un fenomen multidimensional, care implică diferite abordări, variante și forme. În funcție de structura anatomică studiată, putem clasifica semnele hipertensiunii pulmonare arteriale la modificările patologice la nivelul arterei pulmonare, ventriculului drept, atrului drept, venelor centrale și hepatice, ventriculului stâng, valvei pulmonare și celei tricuspide [1, 4].

Din punct de vedere patofiziologic, are loc următoarea consecutivitate patogenetică: hipertensiunea pulmonară arterială, cauzată de patologia pulmonară, se manifestă prin creșterea presiunii arteriale pulmonare sistolice și a rezistenței pulmonare vasculare, cu dereglarea fluxului sangvin prin valva pulmonară, care produce dilatația și hipertrofia ventriculului drept, ceea ce contribuie la regurgitare tricuspidală și desfigurarea ventriculului stâng, rezultând cu dilatația atrului drept și staza venoasă centrală ca semne evidente de insuficiență cardiacă congestivă. În examinarea ulterioară a modificărilor ecografice considerăm logică respectarea etapelor patogenetice principale menționate [5].

Presiunea pulmonară arterială sistolică poate fi determinată noninvaziv prin ecocardiografia transtoracică. De obicei, acest parametru ecocardiografic este determinat prin ecuația Bernoulli. Inițial se apreciază viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidală, determinată în secțiune apicală sau de influx în ventriculul drept. Presiunea din atrul drept poate fi evaluată noninvaziv prin măsurarea diametrului venei cave superioare și a modificărilor lui pe parcursul respirației obișnuite: valorile normale sunt între 1,2 și 2,3 cm, cu reducerea peste 50% la inspirație. Dilatația venei cave superioare și colabarea ei la inspirația obișnuită mai puțin de 50%, de obicei atestă prezența



stazei venoase și a presiunii în atrium drept peste 20 mm Hg. În final se utilizează următoarea formulă:  $PSAP = 4 \times V_{tr}^2 + \text{presiunea în atrium drept}$ . Presiunea pulmonară arterială poate fi calculată cu ajutorul ecuației Bernoulli: viteza telediastolică de regurgitare prin valva pulmonară contribuie la estimarea gradientului transpulmonar. Presiunea pulmonară arterială, astfel, se calculează ca suma dintre acest gradient și presiunea din atrium drept. Presiunea arterială pulmonară medie poate fi calculată după formula:  $PAP_{medie} = 80 - AT/2$ , unde  $AT$  este timpul accelerării în msec. [7, 8].

În caz de hipertensiune pulmonară arterială cronică uneori se dezvoltă dilatația arterei pulmonare. În același timp, regurgitarea transpulmonară este o complicație frecventă a HPA. La acești pacienți cuspele valvei pulmonare au o mișcare caracteristică în „W”: după o deschidere protsistolă a valvei apare închidere mediosistolă, urmată de o deschidere în a doua jumătate a sistolei. Închiderea mediosistolă a valvei pulmonare este condiționată de o creștere bruscă a presiunii pulmonare arteriale peste valorile normale. La o parte din pacienți lipsește deschiderea presistolă normală a valvei pulmonare, asociată cu sistolă atrială [6, 7].

Particularitățile amplasării ventriculului drept complică evaluarea prezenței dilatației și hipertrofiei lui. Dilatația ventriculului drept se îngustează atunci când suprafața secțiunii lui întrece dimensiunile ventriculului stâng în secțiunea de patru camere. Funcția sistolică a ventriculului drept se apreciază similar cu cea a ventriculului stâng, cu determinarea fracției de ejeție (40-45% în normă) și a fracției de scurtare. Din cauza dependenței lor semnificative de postsarcina și presiunea sistolică din ventriculul stâng, interpretarea acestui parametru este dificilă. Disfuncția ventriculului drept se manifestă prin reducerea raportului viteză-timp prin valva pulmonară, precum și prin scurtarea timpului de accelerare (perioada de timp dintre inițierea refluxului sistolic din ventriculul drept și realizarea vitezei transpulmonare sistolice maxime). Ecocardiografia, de asemenea, permite depistarea hipertrofiei ventriculului stâng [1, 2].

Hipertrofia, dilatația și disfuncția ventriculului drept condiționează modificarea interrelațiilor lui cu ventriculul stâng. Astfel, se aplatizează și uneori se deplasează septul interventricular, se dezvoltă mișcarea lui paradoxală și, în consecință, se modifică forma ventriculului stâng (forma în „D”). Modificările amplasării septului interventricular pot fi obiectivate prin determinarea indicelui excentricității, care se calculează ca raportul dintre două axe minore ale ventriculului stâng, măsurate în secțiunea parasternală pe axa scurtă. Deformarea ventriculului stâng și com-

presia lui de congenericul drept cauzează dezvoltarea disfuncției diastolice a ventriculului stâng. Raportul diastolic dintre undele diastolice E și A corelează invers cu presiunea arterială pulmonară [3, 5].

Regurgitarea tricuspidală este cauzată, de obicei, de dilatația ventriculului drept și deformarea lui, cu dilatația inelului valvular și dereglarea poziției cuspelor valvulare. Studiile efectuate au demonstrat că deși nu există o corelație directă între gradul de regurgitare tricuspidală și severitatea hipertensiunii pulmonare, reducerea HPA conduce la o micșorare consecutivă a insuficienței tricuspide secundare [7, 8].

Ca urmare a disfuncției ventriculului drept și insuficienței tricuspide se dezvoltă dilatația atriumului drept, care uneori provoacă deplasarea septului interatrial spre atrium stâng, afectând procesele de umplere a acestei cavități cardiace. Dilatația atriumului drept, de asemenea, poate provoca deformarea inelului valvei mitrale, care uneori prolabează în sistolă în cavitatea atriumului drept. Studiile efectuate au demonstrat că acest prolaps fals dispăre odată cu reducerea hipertensiunii pulmonare arteriale [4, 5].

La pacienții cu HPA secundară dereglărilor de drenaj venos și limfatic, cauzate de dilatația atriumului drept și staza venoasă, deseori se dezvoltă efuziuni pericardice. Studiile efectuate au demonstrat că volumul efuziunii pericardice corelează cu presiunea venoasă centrală și cu severitatea hipertensiunii pulmonare arteriale. La astfel de pacienți se atestă și dilatația sinusului coronarian [6].

Embolismul pulmonar se manifestă ecocardiografic direct (de ex., trombul sau embolul se vizualizează în artera pulmonară) sau indirect (dilatarea și hipochinezia ventriculului drept, aplatizarea și/ sau mișcările anormale ale septului interventricular care condiționează disfuncția diastolică a ventriculului stâng – fenomenul invers Bernheim – cu reducerea undei E și creșterea undei A). De asemenea, se determină un raport mai mare de 0,6 între suprafața secțiunilor telediastolice ale ventriculului drept versus cel stâng. Secundar disfuncției ventriculului drept se dezvoltă insuficiența tricuspidală severă și dilatația atriumului drept cu staza venoasă centrală consecutivă. În același timp, este necesar de menționat că la circa 20% din pacienții cu sindromul tromboembolic pulmonar confirmat lipsesc manifestările disfuncției cordului drept la examen ecocardiografic. Sensibilitatea studiului ecocardiografic poate fi sporită prin efectuarea ecocardiografiei transesofagiene [1, 4].

Ecocardiografia contribuie esențial la diferențierea hipertensiunii pulmonare arteriale de cea venoasă. Ultima, de obicei, este cauzată de patologii ale cordului stâng: valvulopatiile mitrale și aortice, cardiomiopati-

ile, hipertensiunea arterială și alte cardiopatii decompensate [6].

De asemenea, este necesar de menționat rolul esențial al ecocardiografiei în evaluarea prognostică, precum și monitorizarea hipertensiunii pulmonare arteriale. Prognosticul nefavorabil este asociat cu prezența efuziunii cardiace, distorsiunea septului interventricular și dilatația atriului drept. Scăderea indicelui cardiac, la fel, indică un prognostic negativ. La pacienții cu hipertensiune pulmonară ușoară inexplicabilă se recomandă urmărirea ecocardiografică o dată la 6-12 luni [1].

Ecocardiografia poate fi utilizată și în studierea răspunsului la administrarea preparatelor medicamentoase, precizând astfel efectul lor clinic pe viitor. Au fost testate următoarele medicamente: epoprostenol, iloprost, bosentan, sildenafil. Veridicitatea probelor medicamentoase crește în caz de completare a lor cu testul de efort. Studiile dinamice utilizează perioada de 12 săptămâni pentru evaluarea efectului clinic al preparatului medicamentos utilizat. În monitorizarea eficacității terapeutice se recomandă utilizarea următoarelor semne ecocardiografice: suprafața telediastolică a ventriculului drept, indicele excentricității sistolice și celei diastolice ale septului interventricular, viteza maximă de regurgitare transtricuspidală. La pacienții cu sindrom tromboembolic repetat efectul pozitiv al trombendarteriectomiei se apreciază prin ameliorarea funcției ventriculului stâng, reducerea dimensiunilor atriului drept și a diametrului venei cave superioare, normalizarea indicelui excentricității septului interventricular și raportului transmitral E/A, descreșterea valorilor tensionale pulmonare [2, 5].

**Concluzii.** Ecografia permite atât determinarea noninvazivă a parametrilor legați direct cu hipertensiunea pulmonară arterială, cât și aprecierea complicațiilor acestei stări patologice. Utilitatea acestei metode crește în caz de aplicarea diferitelor aborduri (transtoracic, transesofagian), variante (M, 2D), forme (simplă, cuplată cu examenul doppler), precum și a testelor farmacologice și de efort. Examenul ecocardiografic în mâinile specialistului experimentat se apropie – iar la unele capitole chiar întrece ca valoare de diagnostic – cateterismul cardiac și studiile cu contrast ale sistemului pulmonar arterial.

#### Bibliografie selectivă

1. Mclaughlin V., Archer S., Badesch D. et al. *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension*. In: J. Am. Coll. Cardiol., 2009, 53, p. 1573–1619.
2. Daniels L., Krummen D., Blanchard D. *Echocardiography in pulmonary vascular disease*. In: Cardiol. Clin., 2004, 22, p. 383–399.

3. Renard S., Habib G. *Échographie: intérêt et limite pour le dépistage et le suivi de l'hypertension artérielle pulmonaire*. In: Presse Med., 2011, 40, suppl. 1, p. 1S14-20.
4. Janda S., Shahidi N., Gin K., Swiston J. *Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis*. In: Heart, 2011, 97(8), p. 612-622.
5. Habib G., Torbicki A. *The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension*. In: Eur. Respir. Rev., 2010, 19(118), p. 288-299.
6. Zhang R., Zhou L., Ma G., Shao F., Wu X., Ying K. *Diagnostic value of transthoracic Doppler echocardiography in pulmonary hypertension: a meta-analysis*. In: Am. J. Hypertens., 2010, 23(12), p. 1261-1264.
7. Ginghină C., Muraru D., Vlădaia A., Jurcuț R., Popescu B., Călin A., Giușcă S. *Doppler flow patterns in the evaluation of pulmonary hypertension*. In: Rom. J. Intern. Med., 2009, 47(2), p. 109-121.
8. Celermajer D., Marwick T. *Echocardiographic and right heart catheterization techniques in patients with pulmonary arterial hypertension*. In: Int. J. Cardiol., 2008, 125(3), p. 294-303.

#### Rezumat

Ecocardiografia reprezintă o metodă noninvazivă esențială pentru diagnosticul pozitiv și cel diferențial al hipertensiunii arteriale pulmonare. Această modalitate de diagnostic este capabilă să determine presiunea arterială sistolică, cea diastolică și medie; rezistența pulmonară vasculară; dereglările structurale și funcționale ale compartimentelor cardiace; tulburările fluxului sangvin transpulmonar, transcuspidal și transmitral; prezența stazei venoase centrale. Aprecierea corectă a severității hipertensiunii pulmonare arteriale, precum și a complicațiilor ei solicită aplicarea diferitelor forme, variante și modalități ale ecocardiografiei.

#### Summary

Echocardiography is an essential noninvasive method in positive and differential diagnosis of pulmonary arterial hypertension. This diagnostic modality is capable to determine systolic, diastolic and mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, structural and functional abnormalities of the heart chambers, transpulmonar, transcuspidal and transmitral blood flow peculiarities, central venous congestion presence. Correct evaluation of both the pulmonary arterial hypertension severity and its complications asks for different echographic modalities, forms and variants application.

#### Резюме

Эхокардиография представляет собой важнейший неинвазивный метод определения наличия и дифференциального диагноза легочной артериальной гипертензии. Этот диагностический метод способен определить систолическое, диастолическое и среднее легочное артериальное давление, легочное сосудистое

сопротивление, структурные и функциональные нарушения полостей сердца, нарушения транспульмонарного, транстрикуспидального и трансмитрального кровотока, наличие центрального венозного застоя. Правильная оценка как тяжести легочной артериальной гипертензии, так и её осложнений возможно только при выполнении различных форм, вариантов и видов эхокардиографии.

## COLANGIOPANCREATOGRAFIA PRIN REZONANȚA MAGNETICĂ ÎN MONITORIZAREA PE TERMEN LUNG A PACIENȚILOR CU HEPATICO- JEJUNOANASTOMOZE PE ANSA ROUX-EN-Y

*Anatolie Obadă*, asist. univ., medic-imagist,  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** În cazul afectării ductului coledoc, cu formarea stricturii biliare benigne postcolecistectomice (incidență 0,2-0,5%), scopul principal al chirurgului este restabilirea fluxului biliar spre tractul gastrointestinal, și nu doar simpla restaurare a anatomiei ductului biliar. Cea mai bună procedură chirurgicală pe termen lung s-a dovedit a fi anastomoza hepaticojejunală pe ansa Roux-en-Y.

Metodele imagistice tradiționale de vizualizare a căilor biliare sunt colangiografia intravenoasă, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE), colangiografia percutană transhepatică (CPT). Colangiografia intravenoasă frecvent este inutilă și are o rată înaltă de complicații.

CPRE este utilizată în scop de diagnostic la pacienții simptomatici cu anastomoze biliodigestive. Această metodă, însă, are unele limitări în cazul bolnavilor cu anastomoze pe ansa Roux-en-Y. Împreună cu CPT sunt metode invazive și prezintă potențial înalt pentru complicații (pancreatită acută, hemoragie, perforație, reacții adverse la substanța de contrast și la premedicație).

Scintigrafia hepatobiliară are un rol important în aprecierea stării funcționale a arborelui biliar. Neajunsul acestei metode este imposibilitatea prezentării morfologice a căilor biliare.

Colangiopancreatografia prin rezonanța magnetică (CPRM) este o metodă de diagnostic recentă neinvazivă și neionizantă, rapidă și atractivă în diagnosticul afecțiunilor hepato-biliopancreatice. Această metodă prezintă acuratețe comparativ cu CPRE în

diagnosticarea patologiei ductale și este superioară în conturarea anatomiei ductale proximale în obstrucția completă a ductului biliar.

Acest studiu descrie posibilitățile CPRM în evaluarea pacienților cu anastomoze hepaticojejunale pe ansa Roux-en-Y, în special în monitorizarea la distanță.

**Materiale și metode.** Au fost evaluate datele a 15 pacienți cu hepatico-jejunoanastomoză pe ansa Roux-en-Y (1 bărbat, 14 femei), cu vârsta cuprinsă între 34 și 68 de ani (media 51 ani), internați în secția de chirurgie hepato-biliopancreatică a Spitalului Clinic Republican în perioada 2007-2011, 6 din ei în mod repetat cu intervale de 0,5-1-2 ani. În total au fost efectuate 26 de investigații în regim CPRM: 9 pacienți – câte 1 investigație, 3 pacienți – câte 2 investigații cu interval de 1/2-1,5 ani, 2 bolnavi – câte 3 investigații cu interval de 1/2-1-2 ani, 1 pacient – 5 investigații cu interval de 1/2-1 an. Pentru investigație nu a fost nevoie de o pregătire specială din partea pacienților, doar s-au prezentat pe stomacul gol (sau cel puțin 4-5 ore după alimentare). Bolnavii au fost chestionați pentru depistarea contraindicațiilor la rezonanța magnetică și au semnat acordul pentru examinare.

Tehnica: CPRM a fost efectuată la sistemul “Magnetom-Open” („Siemens”) 0,2 T în regim T2<sub>thick</sub> slab (FA – 150, TR – 10 ms, TE – 1100 ms, Th – 50 mm, Matrix – 240x256, FOV – 280 mm), înregistrând imagini coronare oblice în apnee (2 sec.). Informația pentru reconstrucții 3D a fost obținută aplicând regimul T2<sub>thin</sub> slice (FA – 180, TR – 11,7 ms, TE – 94 ms, Th – 6 mm, Matrix – 192x256, FOV – 300 mm) în apnee (19 sec.). Timpul total de scanare pentru un pacient a fost în medie de 20 min.

Scintigrafia hepatobiliară a fost efectuată la 3 pacienți, fistulocolangiografia – la 2 pacienți, CPRE – la 2 pacienți.

**Rezultate.** Drept criterii de RM pentru anastomoza hepaticojejunală funcțională au fost luate: a) lipsa dilatării căilor biliare intrahepatice; b) vizualizarea anastomozei (fluidului biliar la nivelul gurii anastomotice), dar nu neapărat cu același diametru ca și ductul biliar proximal (criteriu secundar).

Din cei 15 pacienți cu hepatico-jejunoanastomoză pe ansa Roux-en-Y, 6 au fost supravegheați imagistic în dinamică prin CPRM, cu intervale variabile de timp de 0,5-1-2 ani între examinările repetate. 9 bolnavi au fost investigați primar prin CPRM, pentru a fi monitorizați în continuare.

Din subgrupul celor supravegheați în dinamică, la 3 din 6 pacienți la examinarea CPRM primară, căile biliare intrahepatice au prezentat calibru în limitele normei (DHD și DHL <4 mm). La 2 bolnavi, la in-



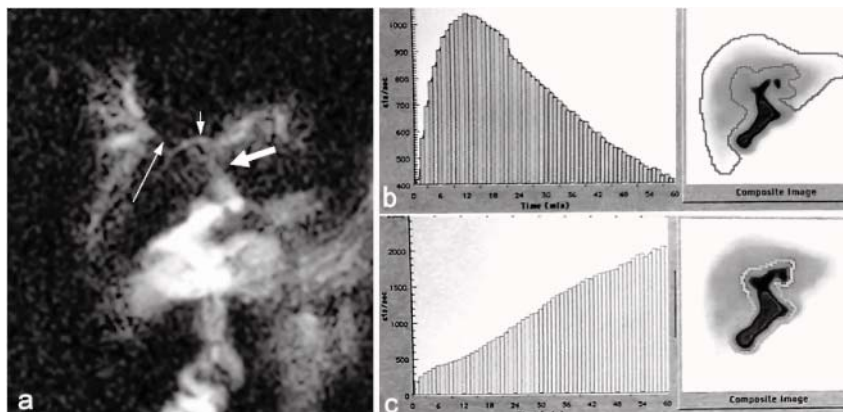


Figura 1. a – CPRM, hepatico-jejunoanastomoză funcțională (săgeată mare), strictura ductului hepatic drept anterior (săgeată lungă), drenarea ductului hepatic drept posterior direct în ductul hepatic stâng (săgeată mică); b, c – scintigrafia hepatobiliară, (b) faza hepatică (curba evacuatoare în limitele normei), (c) faza intestinală cu stază în ansa anastomotică.

vestigația repetată la 1 și 1,5 ani respectiv, s-a evidențiat același tablou imagistic. Al 3-lea pacient la 2 și, respectiv, 2,5 ani de la prima investigație a prezentat căi biliare intrahepatice dilatate.

La 3 pacienți a fost depistată dilatarea moderată a căilor biliare intrahepatice la prima investigație CPRM. La unul dintre ei gradul dilatării a rămas fără modificări la 1 an. O pacientă a dezvoltat stenoză sclerozantă a ductului hepatic drept anterior, cu dilatarea pronunțată a ramurilor prestenotice. A 3-a pacientă a prezentat evoluție dinamică fluctuantă, cu perioade de ameliorare sau agravare (manifestate imagistic prin variații ale diametrului căilor biliare intrahepatice, dar persistența conturului neregulat al acestora), din 2008 până în 2011 pacienta fiind investigată de 5 ori.

Dintre cele 9 paciente investigate pentru prima dată prin CPRM, 4 (una fiind în perioada postoperatorie timpurie) au avut dilatare moderată a căilor biliare intrahepatice, acestea prezentând și contur neregulat. La 5 paciente s-a depistat o dilatare pronunțată a căi-

lor biliare intrahepatice și concomitent: concremente biliare și conținut neomogen (biliary sludge) în ducturile hepatice drept și stâng – la 4 paciente, stenoză a HJA – la 4; la o pacientă din acest grup am depistat conținut neomogen în ducturile biliare magistrale, fără stenozarea HJA, iar altă bolnavă a prezentat stenozarea HJA fără concremente biliare.

Incidental la 2 paciente s-a vizualizat o configurație anatomică particulară cu drenarea ductului hepatic drept posterior direct în ductul hepatic stâng.

**Discuții.** Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică s-a dovedit a fi o metodă neinvazivă și neionizantă, rapidă și fără riscuri pentru pacienți, în absența contraindicațiilor generale pentru investigație prin IRM. Această metodă poate fi folosită cu succes la evaluarea aspectelor morfofuncționale ale structurilor biliopancreatice, în special în situațiile cum ar fi pacienții cu anastomoze hepaticojejunale pe ansa Roux-en-Y, la care aplicarea metodelor radiologice tradiționale este dificilă din cauza modificării raportu-

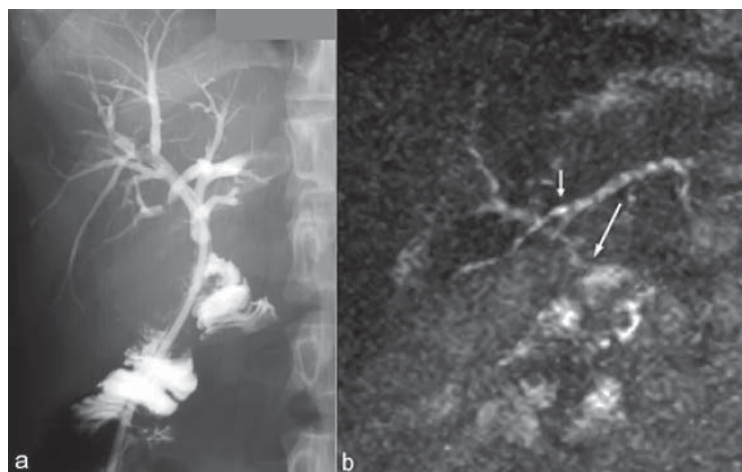


Figura 2. a – fistulocolangiografia postoperatorie (hepatico-jejunoanastomoză); b – CPRM la 4 ani de la operație, anastomoză hepaticojejunală (săgeată lungă), drenarea ductului hepatic drept posterior direct în ductul hepatic stâng (săgeată mică).



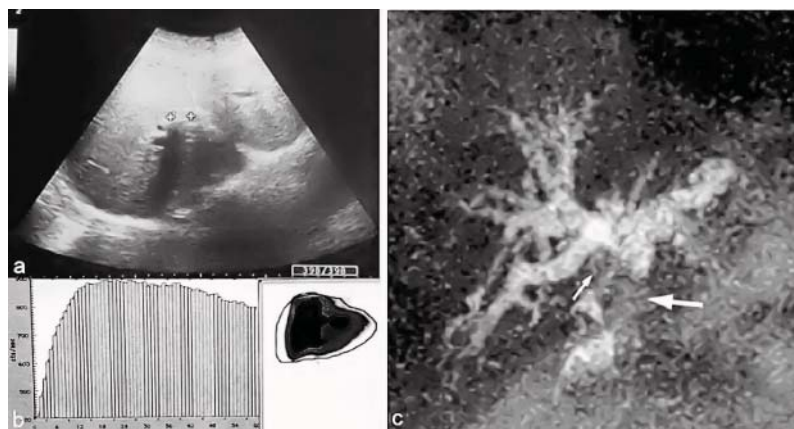


Figura 3. *a* – ecografia ficatului depistează calcul biliar (cu con de umbră posterioară) în căile biliare dilatate; *b* – scintigrafia hepatobiliară, faza hepatică (încetinirea pronunțată a evacuării bilei); *c* – CPRM evidențiază căile biliare intrahepatice pronunțat dilatate, calcul biliar în ductul hepatic drept (săgeată mică), anastomoza hepaticojejunală stenozată (săgeată mare).

rilor anatomice din zona respectivă, dar și a riscurilor pe care acestea le prezintă.

Combinarea CPRM cu regimul IRM standard de scanare a zonei hepato-biliopancreatice (aplicat la 10 pacienți în studiul de față) permite depistarea afecțiunilor extrabiliare adiacente sau concomitente. Scintigrafia hepatobiliară (efectuată la 3 bolnave în studiul de față), apreciind drenajul biliar la nivelul ducturilor biliare intrahepatice și al ansei intestinale anastomotice, completează datele obținute prin CPRM, împreună oferind informația necesară privind starea reală a sistemului biliar.

În **concluzie**, CPRM poate fi aplicată ca metodă neinvazivă și fără riscuri în depistarea modificărilor sistemului biliar survenite în timp la pacienții cu hepatico-jejunoanastomoză pe ansa Roux-en-Y, în scopul aprecierii evoluției dinamice, fie negative fie pozitive.

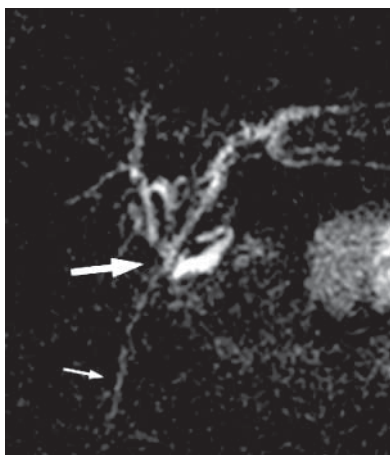


Figura 4. CPRM postoperatorie – hepatico-jejunoanastomoză (săgeată mare), evidențiază căile biliare intrahepatice moderat dilatate; vizualizarea traseului lumenului tubului de drenaj postoperatoriu (săgeată mică) plasat în ansa anastomotică și ductul hepatic stâng.

#### Bibliografie selectivă

1. Abou El-Ella K., Abou Gabal A., El-Abed Osama. *Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in the management of major bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy*. In: Egyptian Journal of Surgery, 2002, vol. 21, no. 1.
2. Алиев М.А., Ахметов Е.А., Рамазанов М.Е., Токсанбаев Д.С., *Неинвазивная диагностика стриктур желчных протоков с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии*. В: «Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов», Москва, 2007, с. 15-16.
3. Алиев М.А., Ахметов Е.А., Сахипов М.М., Laghi A., Paolantonio P., Sansoni I. *Роль магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в диагностике ятрогенных повреждений билиарных протоков*. В: «Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов», Москва, 2007, с. 17.
4. Ахметов Е.А., *Неинвазивная оценка с помощью магнитно-резонансной холангиографии осложнений хирургических вмешательств при билиарной патологии*. В: «Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов», Москва, 2007, с. 36.
5. Christine Hoeffel, Louisa Azizi, Maite' Lewin, PhD Vale'rie Laurent, Christophe Aube', Lionel Arrive', Jean-Michel Tubiana. *Normal and Pathologic Features of the Postoperative Biliary Tract at 3D MR Cholangiopancreatography and MR Imaging*. In: RadioGraphics, 2006, 26, p.1603–1620.
6. Girometti R, G. Brondani, L. Cereser, G. Como, M. Del Pin, M. Bazzocchi, and C. Zuiani. *Post-cholecystectomy syndrome: spectrum of biliary findings at magnetic resonance cholangiopancreatography*. In: BJR, 2010, 83, p. 351–361.
7. Henri Bismuth, Pietro E. Majno. *Biliary Strictures: Classification Based on the Principles of surgical Treatment*. In: World J. Surg., 2001, 25, p. 1241–1244.

8. Paride Stefanini, Manlio Carboni, Neri Patrassi, Antonio Basoli, Giancarlo De Bernardinis, Paolo Negro. *Roux-en-Y Hepaticojejunostomy: A Reappraisal of its Indications and Results*. In: Ann. Sturg., 1975, vol. 181, no. 2.

9. Sikora S.S., B. Pottakkat, G. Srikanth, A. Kumar, R. Saxena, V.K. Kapoor. *Postcholecystectomy Benign Biliary Strictures – Long-Term Results*. In: Dig. Surg., 2006, 23, p. 304–312.

10. Steen W. Jensen. *Postcholecystectomy Syndrome*. eMedicine General Surgery. Updated: Aug. 27, 2009 <http://emedicine.medscape.com/article/192761-print>

11. Tahir R. Khalid, V. Javier Casillas, Berta M. Montalvo, Raul Centeno, Joe U. Levi. *Using MR Cholangiopancreatography to Evaluate Iatrogenic Bile Duct Injury*. In: AJR, 2001, 177, p. 1347–1352.

### Rezumat

Studiul retrospectiv al grupului de 15 pacienți cu hepatico-jejunostomoză pe ansa Roux-en-Y, supravegheați prin colangiopancreatografia prin rezonanța magnetică (CRM), evidențiază rolul acestei metode neinvazive și neionizante în monitorizarea imagistică a pacienților respectivi pe termen lung. CPRM, împreună cu scintigrafia hepatobiliară, ne oferă informație valoroasă despre starea morfofuncțională a sistemului biliar, în scopul aprecierii evoluției dinamice la pacienții în cauză, evitând aplicarea metodelor imagistice invazive.

### Summary

Retrospective evaluation of 15 consecutive patients with Roux-en-Y Hepaticojejunostomy looked through Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) highlights the role of this non-invasive and non-ionising method in the long term monitoring of patients concerned. MRCP together with Hepatobiliary Scintigraphy provide valuable information regarding morphology and physiology of the operated biliary system for the purpose of assessing the dynamic evolution, avoiding application of invasive imaging methods.

### Резюме

Ретроспективная оценка 15 пациентов с Гепатико-jejunostомией с Y-образным анастомозом по Roux, наблюдаемых с помощью МРТ холангиографии подчеркивает роль данного неинвазивного и неионизирующего метода в долгосрочном мониторинге пациентов. МРТ холангиография, в сочетании с гепатобилиарной скинтиграфией поставляют ценную информацию о морфофункциональном состоянии оперированной билиарной системы для оценки динамической эволюции, избегая применения инвазивных методов исследования.

## DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL ABDOMENULUI ACUT (REVISTA LITERATURII)

Virgiliu Vovc, doctorand  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** *Abdomenul acut* este un sindrom clinic plurietiologic, care are ca element principal durerea abdominală cu debut acut (maxim de 72 de ore). În peste 90% din cazuri abdomenul acut este chirurgical. În lipsa tratamentului medical evoluția este rapidă, cu apariția complicațiilor (peritonita acută localizată sau generalizată, ocluzie intestinală) care necesită intervenție chirurgicală de urgență. Dacă nu se iau măsurile terapeutice adecvate, suferințele locale abdominale se agravează, iar manifestările generale arată o evoluție severă și dramatică, ce pune în pericol viața bolnavului.

După unele surse, durerea abdominală acută în Statele Unite ale Americii reprezintă 5-10% din totalul adresărilor la departamentul de urgență sau 5-10 milioane de pacienți anual. Diagnosticul timpuriu și precis poate reduce morbiditatea și mortalitatea. Examenul fizic și investigațiile de laborator sunt adesea nespecifice și imagistica joacă un rol tot mai important în diagnosticul patologiilor care generează abdomenul acut.

Conform rezultatelor studiilor efectuate de către Asif A., cauzele ce provoacă abdomenul acut sunt următoarele: apendicita acută – 21,4%, urmată de dureri abdominale nespecifice – 15,4%, colecistita acută – 12,7%, obstrucția acută intestinală – 14,5%, ulcerul duodenal perforat – 11,8%, colica renală – 9%, pancreatita acută – 4%, afecțiuni acute genicologice – 4%, ischemia mezenterică – 0,9%, diverticulita Mekel – 1,3%, perforația gastrointestinală – 1,3%, tuberculoza ileocecală – 1,3%, ruptura unui abces hepatic gigant – 0,4%, pielonefrita emfizematoasă – 0,4% [2]. Leschka S. și coautorii prezintă date epidemiologice practic similare [4].

**Material și metode.** Revista literaturii de specialitate și, în special, sursele științifice, conțin recomandări elaborate în concordanță cu criteriile medicinei bazate pe dovezi. În studiul științific efectuat au fost utilizate următoarele metode logice și general-științifice: descriere, analiză și sinteză. În articol este discutată ponderea relativă în diagnosticul diferențial al abdomenului acut a radiografiei abdominale convenționale, tomografiei computerizate, ecografiei abdominale și investigației prin rezonanță magnetică.

**Rezultate și discuții.** Abdomenul acut este denumirea generală a unor suferințe grave abdominale,

care se caracterizează prin durere de mare intensitate, aparută brusc și însoțită de tulburări generale care au cauza în abdomen. Diagnosticul complet trebuie să cuprindă, în ultimă instanță, cauza declanșării afecțiunii abdominale. Din aceste motive, abdomenul acut reprezintă o capcană pentru diagnostician, având în vedere că o eroare de diagnostic nu este permisă, date fiind consecințele grave ce pot duce la pierderea bolnavului. Abdomenul acut a mai fost comparat cu „cutia Pandorei”, deoarece, asemeni acesteia, cuprinde toate relele, dar lasă speranța unui diagnostic corect, și salvator. Din punct de vedere etiologic, pacienții cu sindromul de abdomen acut pot fi grupați în cei cu sindrom de abdomen acut: 1) traumatic, 2) peritonitic, 3) hemoragic și 4) ischemic.

Imagistica joacă un rol important în gestionarea tratamentului pacienților, deoarece rezultatele evaluării clinice pot fi inexacte. Efectuarea tomografiei computerizate (TC) este foarte importantă, deoarece facilitează diagnosticarea precisă și este reproductibilă în condiții de urgență. De asemenea, concluziile TC s-au dovedit a fi eficiente în gestionarea durerii acute abdominale. Cost-eficiența a TC în depistarea apendicitei acute este acceptabilă. Această metodă poate fi considerată, prin urmare, tehnica de elecție pentru diagnosticul durerii acute abdominale, cu excepția pacienților clinic suspecți de colecistita acută. La acești bolnavi, ecografia (USG) este tehnica imagistică primară. Atunci când costurile și expunerea la radiații ionizante sunt preocupările primare, o strategie posibilă este de a folosi USG ca metodă inițială la toți pacienții cu dureri acute abdominale, iar TC să fie efectuată în toate cazurile în care USG nu dă rezultate. Radiografia convențională este depășită [1, 7]; această examinare are doar un posibil rol în stabilirea obstrucției intestinale. TC este mult mai exactă și mai informativă în acest sens. În cazuri de perforații intestinale, TC este tehnica cea mai sensibilă pentru descrierea aerului liber intraperitoneal și este valoros pentru a determina cauza perforării. Imagistica este mai puțin informativă în cazuri de ischemie a intestinului, cu toate că unele semne ale TC sunt foarte specifice. Rezonanța magnetică (RM) este o alternativă promițătoare a TC în evaluarea durerilor acute abdominale, care nu implică expunerea la radiații ionizante. Cu toate acestea, datele cu privire la utilizare a RM pentru această indicație sunt încă rare [8].

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 conduce la o întârziere

de diagnostic și la apariția complicațiilor. O problemă majoră pentru stabilirea diagnosticului corect în urma examenului fizic al pacientului este poziționarea atipică a apendicelui. De fapt, după unele date, doar în 15-20% cazuri apendicele este poziționat normal. O mare parte de incertitudini în diagnostic apar la femeile de vârstă fertilă și la pacienții cu simptome 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 chirurgice inutile. Rata de complicații după o apendicectomie negativă poate fi mai mare de 6% și cazurile de reoperare alcătuiesc aproximativ 2%.

Tomografia computerizată joacă un rol mare în clarificarea tabloului clinic la pacienții cu diagnostic presupus de apendicită acută și cunoaște o dezvoltare semnificativă în ultimul deceniu. TC a fost popularizată la sfârșitul anilor '90 ai sec. XX, după publicarea unui studiu prospectiv care a sprijinit utilizarea de rutină a TC cu administrare de substanță de contrast perrectală. Acest studiu a constatat că metoda a fost corectă în 98% cazuri de apendicită acută, deși această tehnică nu era frecvent utilizată [6].

Ong E.M. et al. [5] menționează despre pacienții cu apendicită acută retrocecală care au prezentat dureri în etajul abdominal superior pe dreapta. Tomografia computerizată a stabilit corect diagnosticul de apendicită retrocecală cu inflamații în retroperitoneum în toate cazurile. În plus, au fost de asemenea demonstrate abcese în spațiul retrocecal și colecții subhepatice. Constatările chirurgicale au confirmat prezența apendicitei și extensiilor sale retroperitoneale. Aceste date demonstrează utilitatea TC în diagnosticarea pacienților cu apendicită acută retrocecală ascendentă, excluzând alte patologii inflamatorii ce pot imita tabloul de apendicită acută [5].

Studiile efectuate de către Tseng Y.C. et al. [9] au constatat că abdomenul acut la copii reprezintă o afecțiune gravă, frecvent întâlnită în cadrul departamentelor de urgență pediatrică. În grupul abdomenului acut nontraumatic la nou-născuți a prevalat hernia inghinală încarcerată (45,1%), urmată de invaginație (41,9%), în timp ce apendicita acută a fost cauza majoră la copiii mai mari de 1 an (68,7%). În grupul durerilor abdominal traumatică, cauza majoră a abdomenului acut au fost accidentele de trafic (76,9%). Ficatul a fost organul cel mai frecvent afectat, fiind urmat de splină [9].



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 adecvat în echipă. Cu toate acestea, medicul-radiolog are o poziție foarte importantă, datorită, în primul rând, tomografiei computerizate în diagnosticul acestei boli și posibilităților oferite de tratament minim invaziv al complicațiilor timpurii și tardive. Un punct de cotitură în diagnosticarea pancreatitei acute a fost clasificarea Balthazar și stabilirea mai apoi a (indexului de severitate pentru boală în baza constatărilor CT, (CTSI) propus de asemenea de Balthazar [10].

Pancreatita acută este o boală potențial severă, cu o morbiditate și mortalitate ridicate. Istoria naturală a pancreatitei acute este caracterizată de un tablou clinic variabil – de la o boală ușoară și autolimitare la o formă necrozantă cu diverse complicații severe și potențial letale. Utilizarea unui diagnostic timpuriu și sigur în detectarea țesutului necrotic pancreatic asigură un tratament adecvat de susținere, inițiat înainte de debutul complicațiilor, cum ar fi infecții ale țesutului necrotic pancreatic sau insuficiența multiplă de organ. TC cu contrast este în prezent standardul de aur în detectarea necrozării țesutului pancreatic. Totodată din cauza unor deficiențe de diagnostic și dezavantaje ale TC, cum ar fi radiațiile ionizante și nefrotoxicitatea substanței de contrast, sunt căutate și alte metode alternative. În special, cu administrarea substanței de contrast îmbunătățită IRM poate juca un rol tot mai important în viitor în diagnosticarea pancreatitei acute [12].

Conform datelor analizei imagistice comparative prin USG și TC a 1021 de pacienți cu sindrom de abdomen acut, efectuate de medicii olandezi van Randen A. et al. [11] sensibilitatea TC în detectarea apendicitei și diverticulitei a fost semnificativ mai mare decât cea a ultrasonografiei: 94% versus 76% ( $p < 0.01$ ) și 81% versus 61% ( $p = 0,048$ ), respectiv. Pentru colecistită, sensibilitatea atât a examenului TC cât și a celui ultrasonografic a fost de 73% ( $p = 1.00$ ).

Cea mai frecventă cauză ce provoacă dureri acute în cadranul superior drept abdominal este colecistita acută, mai ales la pacienții vârstnici. Deși ecografia este o metodă imagistică preferată pentru diagnosticarea colecistitei acute, pacienții cu dureri în cadranul abdominal superior drept deseori sunt examinați prin TC ca formă inițială de examinare. Această metodă este mai des utilizată pentru stabilirea formei de colecistită acută (litiacică sau alitiacică) și a complicațiilor ei, ceea ce este dificil de stabilit prin examen ecografic. În multe cazuri în care TC este folosită ca o metodă inițială de diagnostic nu mai este necesară o altă metodă suplimentară.

Dislocarea calculilor biliari în ductul biliar poate duce la colici biliare. Examenul prin TC dispune de reconstrucții multiplanare ce facilitează identificarea calculilor biliari chiar și de dimensiuni foarte mici, care pot cauza obstrucții sau stricturi ale ducturilor biliare.

Patologiile ce provoacă dureri acute în cadranul abdominal superior stâng sunt rare, infarctul lienal, abcesul lienal sau ulcerul gastric fiind cele mai frecvente. În plus, pacienții cu pancreatită acută pot acuza dureri în cadranul abdominal superior stâng. O investigație mai informativă pentru acest grup de patologii ar fi TC. Zonele de infarct lienal apar pe imaginile TC ca niște zone hipodense sub formă de pană, cu extindere pe suprafața lienală. Pentru o vizualizare și o evaluare mai precisă a unei patologii lienale, se recomandă efectuarea examenului TC cu administrare a substanței de contrast pe cale intravenoasă.

**Concluzii.** Revista literaturii de specialitate a permis identificarea consecutivității aplicării opțiunilor de diagnostic la pacienții cu sindromul „abdomenului acut”. Am demonstrat faptul că tomografia computerizată asigură o exactitate superioară în comparație cu alte metode. Însă, luând în considerație costul înalt al acestei metode, se recomandă aplicarea ei după rezultatele neconcludente ale examenului ecografic abdominal. Astfel, ecografia abdominală se recomandă ca un mijloc de diagnostic de primă elecție la pacienții cu sindrom de abdomen acut. În continuare această modalitate de diagnosticare poate fi completată de TC.

#### Bibliografie selectivă

1. Carreras Aja M. et al. *La tomografía computarizada multidetector en el abdomen agudo*. In: Radiología, 2011, p. 10-29.
2. Almas D., Hashmi J. *Acute abdomen causes*. In: Professional Med. J., 2008, 15(1), p. 120-124.
3. Gore R., Miller F., Scott Pereles F., Yaghmai V., Berlin J. *Helical CT in the Evaluation of the Acute Abdomen*. In: AJR, 2000, 174, p. 901.
4. Leschka S., Alkadhi H., Wildermuth S., Marincek B. *Multi-detector computed tomography of acute abdomen*. In: Eur. Radiol., 2005, 15, p. 2435-2447.
5. Ong E., Venkatesh S. *Ascending retrocecal appendicitis presenting with right upper abdominal pain: utility of computed tomography*. In: World J. Gastroenterol., 2009, 15(28), p. 3576-3579.
6. Musunuru S., Chen H., Rikkers L., Weber S. *Computed Tomography in the Diagnosis of Acute Appendicitis: Definitive or Detrimental?*. In: J. Gastrointest. Surg. 2007, 11, p.1417-1422.
7. Smith E., Hall E. *The use of plain abdominal x rays in the emergency department*. In: J. Emerg. Med., 2009, 26, p. 160-163.
8. Stoker J., van Randen A., Laméris W., Boermeester M. *Imaging patients with acute abdominal pain*. In: Radiology. 2009 253(1), p. 31-46.



9. Tseng Y., Lee M., Chang Y., Wu H. *Acute abdomen in pediatric patients admitted to the pediatric emergency department.* In: *Pediatric Neonatol.*, 2008, 49(4), p. 126-134.
10. Válek V., Kala Z., Díte P. *Role of imaging methods in diagnosis of acute pancreatitis.* In: *Dig. Dis.*, 2010, 28(2), p. 317-323.
11. van Randen A. et. al. *A comparison of the Accuracy of Ultrasound and Computed Tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain.* In: *Eur. Radiol.*, 2011, p. 51-65.
12. Wolf R., Ploeg R., Gooszen H., van der Jagt E. *Diagnostic imaging in acute pancreatitis.* In: *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2001, 145(41), p. 1964-1970.

### Rezumat

Termenul de „abdomen acut” definește un sindrom clinic caracterizat printr-un debut brusc, cu dureri abdominale severe ce necesită un tratament medical sau chirurgical de urgență. Durerile abdominale acute sunt una dintre cauzele cele mai frecvente de adresare la departamentul de urgență. Apariția bruscă a durerilor abdominale severe ce caracterizează acest sindrom necesită o diagnosticare rapidă și cât mai precisă pentru salvarea vieții bolnavului. În timp ce examenul fizic și investigațiile de laborator sunt adesea nespecifice, examenul prin tomografie computerizată a evoluat ca modalitate imagistică de primă elecție în precizarea diagnosticului în cazul sindromului de abdomen acut.

### Summary

The term “acute abdomen” defines a clinical syndrome characterised by the sudden onset of severe abdominal pain requiring emergency medical or surgical treatment. Acute abdominal pain is one of the most common causes for referrals to the emergency department. The sudden onset of severe abdominal pain characterising the “acute abdomen” requires rapid and accurate identification of a potentially lifethreatening abdominal pathology to provide a timely referral to the appropriate physician. While the physical examination and laboratory investigations are often non-specific, computed tomography (CT) has evolved as the first-line imaging modality in patients with an acute abdomen.

### Резюме

Термин «острый живот» определяет клинический синдром, который характеризуется внезапным наступлением сильных болей в животе, требующих неотложного медицинского или хирургического лечения. Острые боли в животе являются одним из наиболее распространенных причин для направления больного в отделение неотложной помощи. Внезапное наступление боли в животе требует быстрой и точной идентификации. В то время как физическое обследование и лабораторные исследования часто неспецифичны, компьютерная томография (КТ) развилась как исследование первой линии в радиологии для установления диагноза у пациентов с синдромом острого живота.

## CORELAȚII ÎNTRE DIVERTICULUL PARAPAPILAR ȘI DEREGLAREA PASAJULUI BILIAR

*Alic Cotonet*, doctor în med.,  
*Roman Bodrug*, medic  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Diverticulul duodenal parapapilar (DDPp) este un diverticul juxtapapilar, unul dintre pereții căruia este format de papila Vater (PV) (figura 1). Influența diverticulului duodenal adiacent ampulei papilei Vateriene asupra dezvoltării dereglării pasajului biliar și a sucului pancreatic rămâne a fi un obiect de studiu actual [5, 6, 7]. Studii recente ale problemei

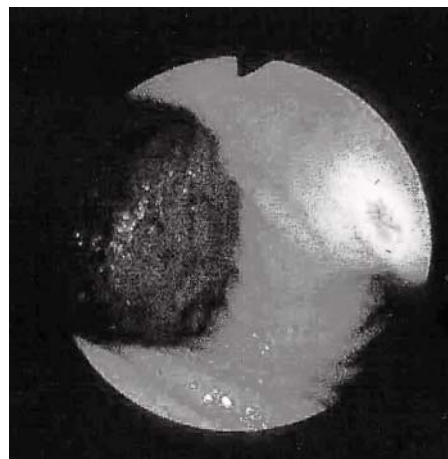


Figura 1.

abordate au evidențiat noi aspecte etiopatogenetice în dezvoltarea DDPp cu consecințele respective [5]. Rezultatele examinărilor biotatelor prelevate din această zonă, precum și studiile patomorfologice au dovedit clar că DDPp este diverticul fals, condiționat de rupturile plăcii musculare a peretelui duodenal ca urmare a presiunii excesive intraduodenale pe fond de schimbări involutive ale țesuturilor duodenale. Prin prezența sa, DDPp creează dificultăți tehnice la efectuarea colangiopancreatografiei retrograde endoscopice (CPGRE) cu scop de diagnostic și a papilosfincterotomiei (PSTE) cu scop curativ în icterul mecanic, sporește considerabil riscul complicațiilor specifice intervențiilor endoscopice [1–4]. În unele situații clinice, totuși, anume rezolvarea endoscopică transpapilară se impune ca metodă optimală de rezolvare a patologiei. Din acest motiv, până în prezent continuă studiarea cauzelor etiopatogenetice de dezvoltare a DDPp și a posibilităților de interacțiune cu PV în condiții de diverticul. Scopul acestui studiu este aprecierea frecvenței depistării DDPp la investigațiile endoscopice, estimarea influenței acestei patologii asupra pasajului prin papila Vater

și elaborarea metodelor miniinvazive de tratament în funcție de caz.

**Material și metode.** Lotul de studiu este reprezentat de 102 (5,3%) pacienți cu diverticul juxta-papilar (DJ) depistate în timpul CPGRE, efectuate în perioada 1995–2006 la 1930 de bolnavi cu icter obstructiv. Repartiția conform vârstei este reprezentată în figura 2, unde evident prevalează pacenții de

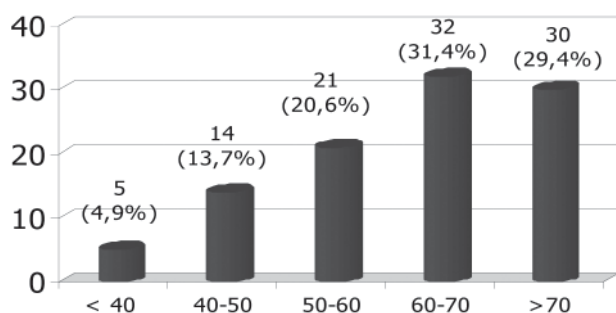


Figura 2. Repartiția după vârstă.

vârstă înaintată. Toți bolnavii au fost supuși duodenoscopiei, care a fost succedată de CPGRE cu opacifierea arborelui biliar și a ductului pancreatic, procedeu chirurgical miniinvaziv (sfincterotomie endoscopică etc.). Intervențiile au fost efectuate în sala de operație specializată, dotată cu aparatură radiologică „Siremobil-2000” (SIEMENS), endoscoape „Olympus” și „Pentax” cu canal de lucru 4.2. Drept indicații pentru CPGRE a servit prezența icterului mecanic manifest în 50% cazuri, iar în alte 50% cazuri indicațiile au fost stabilite clinic și sonografic. Pe fundal de DDPp s-a depistat următoarele patologii: colecistită calculoasă cu coledocolitiază – 18 (17,6%) cazuri, sindrom postcolecistectomic cu coledocolitiază și icter mecanic – 29 (28,4%), neoplasm cefalopancreatic – 7 (6,8%) cazuri. În 21 (20,5%) de cazuri pacenții au prezentat stenoza a papilei Vater, din care 16 (76%) cu icter mecanic avansat (CPB > 1,5 cm) și 5 (24%) pacienți cu icter tranzitoriu în anamneză. La 22 (21,5%) de bolnavi cu icter tranzitoriu în antecedente, DDPp a fost unica patologie depistată în zona PV. În 5 (4,9%) cazuri DDPp gigant (>2,5 cm) nu a permis abordarea PV. Motivele principale sunt reducerea capacității de manevrare în DJ, mobilitatea sau rigiditatea patologică a PV. Totodată, PSTE în condiții de DDPp prezintă risc înalt de perforație a peretelui duodenal subțiat, iar anatomia modificată sporește riscul de hemoragie. Toate cazurile de DDPp gigante au fost confirmate radiologic prin duodenografie baritată, pentru elecția tacticii curative (figura 3).

Toate cazurile din lotul de studiu au fost soluționate endoscopic: 43 (91,4%) din 47 pacienți depistați cu coledocolitiază au fost rezolvați prin PSTE și li-textracție mecanică; la 43 pacienți, la care stenozele



Figura 3. DDPp, aspect radiologic.

benigne și DDPp au fost unicele cauze ale icterului tranzitoriu (43), endoscopia a servit drept tratament definitiv. În 5 cazuri soluționarea coledocolitiazei nu a reușit prin manopere endoscopice, cauza fiind dimensiunile mari ale calculilor (>1,5 cm), la acest lot a fost instalat drenul nazobiliar pentru decompresie și pregătire preoperatorie; 7 (6,8%) bolnavi cu neoplasm cefalopancreatic au necesitat PSTE, pentru a facilita instalarea drenajului nazobiliar cu țel de decompresie.

#### Concluzii.

- ✓ În cazul unui icter de origine neclară este necesară o duodenoscopie cu vizualizarea PDM, pentru excluderea unui diverticul juxtapapilar.
- ✓ DDPp prezintă substrat organic de instalare a dereglărilor morfofuncționale, care facilitează dereglările de pasaj prin papila Vater.
- ✓ Sfincterotomia în condiții de DDPp necesită manevre endoscopice neordinare și o experiență înaltă a executorului.
- ✓ Sfincterotomia la pacenții cu icter intermitent și DDPp, în lipsa altei patologii obstructive biliare, este soluția optimă.

#### Bibliografie selectivă

1. Лиценко А.Н., Петров Ю.И., Ермаков Е.А. Эндоскопическая папилло-сфинктеротомия при дивертикулах двенадцатиперстной кишки. В: Сб. тез. докл. IV Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. - Москва, 2001, с. 37-38.
2. Лиценко А.Н., Петров Ю.И., Ермаков Е.А. Диагностическая и лечебная эндоскопия при дивертикулах двенадцатиперстной кишки. В: Сб. тез. докл. 5-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. Москва, 2001, с. 249-250.
3. Котовский А.Е., Г.А. Уржумцева, К.Г. Глебов,

H. A. Петрова, И. В. Громова. *Диагностические и лечебные эндоскопические вмешательства при парапапиллярном дивертикуле двенадцатиперстной кишки*. В: *Анналы хирургической гепатологии*, 2009, № 1, с. 68.

4. Varia D., Dowsett J.E., Hatfield A.R.W. et al. *Is duodenal diverticulum a risk factor for sphincterotomy?* In: *Gut.*, 1989, v. 30, p. 939–942.

5. Boix Jaume; Lorenzo-Zúñiga; Añaños Fidel; Domènech; Morillas Rosa M; Gassull Miguel A. *Impact of Periapillary Duodenal Diverticula at Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Proposed Classification of Periapillary Duodenal Diverticula*. In: *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 2006, vol. 16, p. 208-211.

6. Michael Macari1, Dawn Lazarus, Gary Israel and Alec Megibow. *Duodenal Diverticula Mimicking Cystic Neoplasms of the Pancreas: CT and MR Imaging Findings in Seven Patients*. In: *American Journal of Roentgenology*, 2003, vol. 180, no. 1, p. 195-199.

7. Evangelos Perdikakis, Evangelia G. Chryssou, Apostolos Karantanas. *Diagnosis of periampullary duodenal diverticula: the value of new imaging techniques*. In: *Ann. Gastroenterol.*, 2011, 24 (3), p. 192-199.

8. Chen Qi Li, Zhaodong Shengwei Ding, Xiong Liu, Zuoqing Wu, Chuanxin Gong, Jianping Zuo, Guoqing. *Diagnosis and treatment of juxta-ampullary duodenal diverticulum*. In: *Clin. Invest. Med.*, 2010, 33 (5), p. E-98-E303.

### Rezumat

În lucrare autorii estimează frecvența depistării diverticulului parapapilar (102 cazuri, 5,3%) la un număr de 1930 pacienți supuși CPGRE pe parcursul anilor 1995–2006. Analizând patologia depistată, autorii ajung la concluzia că diverticulul parapapilar poate servi și ca un factor autonom pentru dereglările de pasaj prin papila vater. Se menționează că această patologie nu poate fi o contraindicație la intervenția asupra papilei vater, dar cere de la executor o anumită experiență.

### Summary

In the article, the authors estimated the frequency periampullary duodenal diverticula (102 to 5,3%) in a number of 1930 patients undergoing CPGRE during the years 1995 to 2006. Pathology detected by analyzing the authors conclude that periampullary duodenal diverticula can serve as an independent factor for passage through the papilla Vater disorders. It insists that this pathology can not serve as a contraindication to intervention to papilla of Vater but enforcement requires some experience.

### Резюме

В статье авторы оценивают частоту обнаружения парапапиллярных дивертикул (102 или 5,3%) у 1930 пациентов, перенесших CPGRE в период с 1995 по 2006 годы. Путем анализа обнаруженной патологии, авторы приходят к выводу, что парапапиллярный дивертикул может служить самостоятельным фактором

для нарушения пассажа через большой дуоденальный сосочек. Подчеркивается, что эта патология не может служить противопоказанием к эндоскопическим вмешательствам на большом дуоденальном сосочке, однако исполнение требует определенного опыта от эндохирурга.

## A-1-ANTITRIPSINA LA PACIENȚII CU DIFERITE FORME ALE PANCREATITELOR CRONICE ÎN DINAMICA TESTULUI EUFILIN- GLUCOZIC INTRAVENOS

*Liudmila Tofan-Scutaru, Vlada-Tatiana  
Dumbrava, Valentin Gudumac,  
Svetlana Țurcanu, Maria Cojocar, Raisa Tănase*

Clinica Medicală nr.4 Disciplina  
Gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Sunt cunoscuți mai mulți inhibitori proteazici: alpha-1-antitripsina, alpha-2-macroglobulina, antitrombina III, inhibitorul componentului I al complementului, inter- $\alpha$ -inhibitorul himotripsinei, inhibitorul activării plazminogenului. Inhibitorii proteazici de bază sunt  $\alpha$ -1-AT și  $\alpha$ -2-MG.

Cercetarea inhibitorilor proteazelor este importantă pentru diagnosticul diferitelor stări patologice în organismul uman. Agresiunea proteolitică, din activarea căreia, cum se consideră, începe procesul inflamator în pancreas – organ supraîncărcat de proteaze, are rol important în mecanismele inflamării, implicate în dezvoltarea pancreatitelor. De aici rezidă importanța aprecierii stării inhibitorilor proteazici, care au capacitatea de a bloca proteoliza chiar la începutul activării și de a o reține în perioada de inflamare. Estimarea activității  $\alpha$ -1-antitripsinei ( $\alpha$ -1-AT) la pacienții cu PC permite elucidarea unor mecanisme patogenetice în evoluția bolii.

Agresiunea proteolitică prezentă în PC depinde de activitatea inhibitorilor proteazici de bază. Dezechilibrarea sistemului tripsină-antitripsină influențează și întreține procesul inflamator-distructiv din pancreas. Se raportează despre asocierea PC cu deficitul genetic al  $\alpha$ -1-AT [1; 3; 4; 6]. Prezintă interes aprecierea activității  $\alpha$ -1-AT la bolnavii cu diferite forme clinice de PC în dinamica unui test de stimulare a funcțiilor pancreasului.

Datele de literatură despre nivelul  $\alpha$ -1-AT la pacienții cu PC sunt diverse și contradictorii [1; 2; 6; 7]. Studiarea asocierii dintre deficitul alpha-1-AT și



pancreatite este obiectul mai multor discuții, cercetări științifice și relatări de caz [1; 3; 4; 6]. Deficitul genetic determinat al  $\alpha$ -1-AT determină agresiunea enzimelor în focarul inflamator [4; 6]. Conform rezultatelor unor studii epidemiologice recente, în totalul populației de 4,4 miliarde de pe globul pământesc sunt cel puțin 116 milioane de purtători ai alelelor PiMS și PiMZ și 3,4 milioane care au combinații ale alelelor de deficit PiSS, PiSZ și PiZZ. Astfel, se face concluzia că deficitul  $\alpha$ -1-AT nu e doar o boală a rasei albe din Europa, ci ea atinge și indivizii din toate subgrupele de rase, fiind una dintre cele mai generale și serioase dereglări ereditare din lume [5]. Se comunică despre frecvența dereglărilor fenotipului  $\alpha$ -1-AT la pacienții cu PC, ceea ce sugerează o posibilă bază genetică pentru susceptibilitatea individuală față de această patologie. Deficitul  $\alpha$ -1-AT poate predispute la dezvoltarea pancreatitei sau la intensificarea durerii pancreatice existente [1]. Există opinii că nivel scăzut al  $\alpha$ -1-AT se depistează mai frecvent la pacienții cu PC, decât la persoanele sănătoase. Se consideră că deficitul heterozigot al  $\alpha$ -1-AT creează condiții ca pancreasul să fie mai vulnerabil la diferiți factori etiologici (de exemplu, etanol) [6]. Dezechilibrul proteazelor circulatoare cu inhibitorii proteazici la pacienții cu deficit de  $\alpha$ -1-AT, în cazul fenotipurilor heterozigote, pare a fi unul dintre mecanismele ce pot contribui la dezvoltarea PC [4]. Se consideră că deficitul inhibitorului proteazic  $\alpha$ -1-AT și depresia antioxidantilor sunt verigile de bază și intermediare în activarea mecanismului agresiunii proteolitice și peroxidării lipidice cu radicali liberi [6].

În opinia altor savanți, care nu au determinat deosebiri în fenotipul  $\alpha$ -1-antitripsinei la pacienții cu pancreatite cronice, comparativ cu loturile de control, fenotipul  $\alpha$ -1-antitripsinei nu joacă un rol important în boala pancreatică [2; 7].

**Scopul** lucrării este studierea  $\alpha$ -1-antitripsinei la pacienții cu diferite forme ale pancreatitelor cronice în dinamica testului eufilin-glucozic intravenos.

**Materiale și metode.** Materialul clinic a fost selectat în baza secțiilor de gastroenterologie (majoritatea), hepatologie, terapie generală și chirurgie gastrică ale Spitalului Clinic Republican din orașul Chișinău, Republica Moldova. Au fost cercetați 43 de pacienți cu PC: 25 femei și 18 bărbați, vârsta medie –  $42,12 \pm 1,47$  ani, durata bolii –  $4,60 \pm 0,50$  ani. Ei au fost împărțiți în loturi după formele clinice: forma persistentă (PCP) – 15 pacienți (8 femei și 7 bărbați, vârsta medie –  $43,07 \pm 2,86$  ani, durata bolii –  $4,47 \pm 0,82$  ani) și forma cu recidive (PCR) – 28 de bolnavi (17 femei și 11 bărbați, vârsta medie –  $41,61 \pm 1,69$  ani, durata bolii –  $4,68 \pm 0,65$  ani). Am decis să includem în forma clinică „persistentă” pancreatitele cronice, care

evoluează latent sau cu sindrom algic puțin exprimat, monoton, continuu, fără exacerbări pronunțate, deoarece și în aceste cazuri procesul patologic progresaază ferm, persistent. Diagnosticul de PC a fost stabilit în baza datelor de anamneză, clinice și paraclinice necesare.

Lotul-martor a fost constituit din 15 persoane clinic sănătoase (8 femei și 7 bărbați, vârsta medie –  $23,81 \pm 0,51$  ani), fără anamneză ereditară agravată și fără dereglări autoimune, în absența bolilor pancreatice, hepatice și gastrointestinale, cardiovasculare, respiratorii și ale țesutului conjunctiv.

Pentru explorarea pacienților cu PC a fost elaborat testul cu eufilină și glucoză intravenos. Esența testului constă în stimularea simultană a funcțiilor exocrină și endocrină ale pancreasului cu soluții de eufilină 2,4%, 10 ml, și glucoză 40%, 50 ml, administrate succesiv intravenos după colectarea conținutului duodenal prin metoda poliportionată, care include și golirea veziculei biliare concomitent cu colectarea conținutului gastric. Drept bază pentru acest test a servit „Metoda de efectuare a probei funcționale de efort pentru determinarea funcțiilor pancreasului, stomacului, vezicii biliare și căilor biliare” (inventatori – Dumbrava V.-T., Tofan L., Lupașco I. Brevet de invenție MD 913 G2, acordat la 28.02.1998. BOIP nr. 2/98).

Lucrarea prezintă rezultatele cercetării  $\alpha$ -1-antitripsinei în serul sangvin a jeun și după 5 min., 10 min., 30 min., 60 min. și 120 de minute de la stimularea intravenoasă. Procedeele de determinare a activității  $\alpha$ -1-antitripsinei s-a efectuat după Havarbec în modificarea lui Шатерников В.А. („Биохимические методы исследования в клинике”. Под редакцией Покровского А.А. Москва, 1969, pag. 209–210), metodă bazată pe capacitatea  $\alpha$ -1-antitripsinei de a inhiba activitatea tripsinei, care scindează benzoilarginin-p-nitroanilida cu formarea p-nitroanilinei. Materialul acumulat a fost prelucrat logic și statistic prin utilizarea programului „Statistica Stat Soft. Version 6. <http://www.statsoft.com>”.

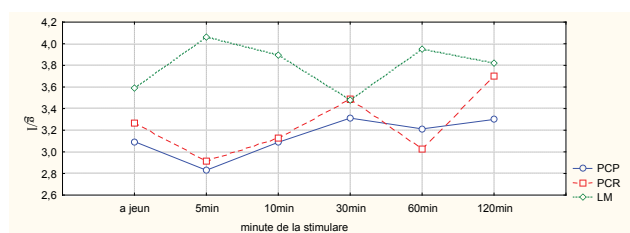
**Rezultate.** *Lotul martor* (LM). Pentru estimarea stării sistemului inhibitorilor proteazici s-a cercetat  $\alpha$ -1-AT pe parcursul TEGIV. La persoanele clinic sănătoase, care au format LM ( $n=15$ ), nivelul  $\alpha$ -1-AT în proba a jeun s-a aflat în limitele normei și a constituit  $3,59 \pm 0,22$  g/l. Nivelul general al  $\alpha$ -1-AT în LM în dinamica TEGIV este mai înalt comparativ cu celelalte loturi. În acest lot  $\alpha$ -1-AT are tendință de creștere la 5 min., 10 min., 60 min. și 120 de minute după stimulare și tendință de scădere la 30 min. după stimulare (vezi figura, tabelul).



**Modificările nivelului alpha-1-antitripsinei în dinamica TEGIV la pacienți cu pancreatite cronice și în lotul-martor**

Indici studiați (M±m) și lotul cercetat	Până la stimulare	Momentul studierii de la stimulare				
	A jeun	5 min	10 min	30 min	60 min	120 min
α-1-AT (g/l), PCP (n=15)	3,09±0,23	2,83±0,22 **	3,09±0,28	3,31±0,35	3,21±0,33	3,30±0,28
α-1-AT (g/l), PCR (n=28)	3,26±0,20	2,92±0,20 **	3,13±0,19 *	3,49±0,27	3,03±0,23 *	3,70±0,21
α-1-AT (g/l), LM (n=15)	3,59±0,22	4,06±0,30	3,90±0,34	3,48±0,20	3,95±0,29	3,82±0,22

Notă: Diferențe semnificative între probele pacienților cu PC și LM: p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001, \*\*\*\* p<0,0001; (M±m – media aritmetică ± eroarea-standard).



Alpha-1-antitripsina în dinamica TEGIV (TEGIV – testul eufilin-glucoză intravenos; PCP – pancreatită cronică persistentă; PCR – pancreatită cronică cu recidive; LM – lotul-martor).

**Pacienții cu pancreatită cronică, forma persistentă.** α-1-AT în proba a jeun (3,09±0,23 g/l) la pacienții cu PCP nu diferă veridic de datele corespunzătoare din LM (3,59±0,22 g/l). Curbele, care prezintă concentrația α-1-AT în dinamica TEGIV în loturile cu PCP și lotul-martor diferă ca formă. Nivelul α-1-AT în lotul cu PCP are tendință de scădere la 5 minute de la stimulare, dar nu de creștere, așa cum se observă la persoanele sănătoase. Astfel, în lotul cu PCP se stabilesc valori medii ale α-1-AT, micșorate elocvent (p<0,01) la 5 minute după stimulare (2,83±0,22 g/l), comparativ cu datele corespunzătoare din LM (4,06±0,30 g/l) (vezi figura, tabelul).

Efectuarea statisticii descriptive „pas cu pas” a permis evaluarea indicilor mai informativi în dinamica TEGIV pentru distingerea micșorării conținutului inhibitorilor proteazici la pacienții cu PCP: a) comparativ cu datele corespunzătoare din lotul-martor, alpha-1-antitripsina: 5 minute după stimulare (p<0,01).

**Pacienții cu pancreatită cronică, forma cu recidive.** Cercetarea alpha-1-antitripsinei nu dezvăluie deosebiri semnificative între datele obținute la pacienții cu PCR în proba a jeun (3,26±0,20 g/l), comparativ cu datele corespunzătoare din alte loturi: LM – 3,59±0,22 g/l și lotul cu PCP – 3,09±0,23 g/l. Răspunsul α-1-AT la stimulare în lotul cu PCR este, în general, asemănător lotului cu PCP și, de asemenea, diferă de cel

din lotul-martor. Valorile medii ale α-1-AT în lotul cu PCR la 5, 10 și 60 de minute după stimulare sunt micșorate elocvent (respectiv: 2,92±0,20 g/l, p<0,01; 3,13±0,19 g/l, p<0,05; 3,03±0,23 g/l, p<0,05), comparativ cu datele corespunzătoare din LM (respectiv: 4,06±0,30 g/l, 3,90±0,34 g/l, 3,95±0,29 g/l). Activitatea alpha-1-antitripsinei în dinamica TEGIV nu relevă deosebiri semnificative între datele prezentate de pacienții cu PCR și datele corespunzătoare determinate la bolnavii cu PCP (vezi figura, tabelul).

Efectuarea statisticii descriptive „pas cu pas” a permis estimarea indicilor mai informativi în dinamica TEGIV pentru evidențierea micșorării conținutului inhibitorilor proteazici la pacienții cu PCR comparativ cu datele corespunzătoare din lotul-martor: alpha-1-antitripsina – 5, 10 și 60 de minute după stimulare (respectiv: p<0,01; p<0,05; p<0,05).

**Discuții.** Nivelul α-1-AT la pacienții cu PC din ambele loturi este în limitele normei, care constituie, după datele de literatură, 2,5–4,0 g/l, dar este scăzut, în general, comparativ cu LM. În proba a jeun valorile medii ale α-1-AT la bolnavii cu PC din ambele loturi nu diferă statistic semnificativ între ele și nici comparativ cu LM. Modificarea dinamică a concentrației α-1-AT pe durata TEGIV după stimulare este asemănătoare la pacienții cu PV din ambele loturi, dar diferă comparativ cu LM. Deosebirea cea mai importantă se stabilește la 5 minute după stimulare, atunci când la persoanele sănătoase α-1-AT are tendință de creștere, iar la pacienții cu PC – de micșorare; activitatea acestui inhibitor proteazic, stabilită la bolnavii cu PC, este la această etapă evident mai scăzută comparativ cu lotul-martor. Evaluarea statistică a datelor ce prezintă α-1-antitripsina în dinamica TEGIV după stimulare nu indică deosebiri semnificative între loturile cu PCP și PCR, dar relevă micșorarea elocventă a acestui inhibitor proteazic în ambele loturi cu pancreatite, comparativ cu controlul la primele 5 minute de la stimulare, care se menține pentru lotul cu PCR și la 10 min., și la 60 minute.

Faptul că inflamarea în puseul acut al pancreatitelor cronice decurge cu nivel seric înalt al enzimelor pancreatice digestive, iar uneori și al enzimelor lizozomale, mărturisește despre învingerea apărării proteolitice de către proteazele agresive. Este greu de lămurit cu siguranță cauza nivelului mai scăzut și a micșorării după stimulare a  $\alpha$ -1-antitripsinei la pacienții cu PC. Sunt posibile mai multe cauze, care ar putea contribui la astfel de rezultate. Există cercetări în care se indică acțiunea distrugătoare a biooxidanților asupra  $\alpha$ -1-antitripsinei. Nivelul scăzut al  $\alpha$ -1-antitripsinei și tendința de micșorare după stimulare la bolnavii cu PC în prezența procesului inflamator din pancreas ar putea fi cauza unui deficit primar. Sunt studii, care reflectă asocierea PC cu deficitul genetic al  $\alpha$ -1-antitripsinei [1; 3; 4; 6].

Nu dispunem de date ale cercetărilor epidemiologice cu determinarea fenotipului  $\alpha$ -1-antitripsinei la noi în țară. Sugerăm posibilitatea unui deficit primar heterozigot al acestui inhibitor proteazic, care ar putea să se manifeste în anumite condiții (de exemplu, prezența factorilor de risc, în studiul nostru – stimularea). Noi nu am efectuat cercetări genetice și nici nu am studiat starea sistemului antioxidant și această întrebare rămâne deschisă. Datele obținute în studiul nostru sunt în concordanță cu datele altor cercetători. Astfel, Jukova E. N. comunică despre micșorarea conținutului de  $\alpha$ -1-antitripsină în sânge ca particularitate caracteristică bolnavilor cu PC, indiferent de forma clinică a bolii. Despre nivelul seric scăzut al  $\alpha$ -1-AT la acești pacienți comunică și alți cercetători [1; 4; 6]. Remarcăm că TEGIV este capabil să evidențieze posibilitatea micșorării conținutului  $\alpha$ -1-AT la bolnavii cu PC în anumite condiții. Aceasta ne sugerează ideea că pancreasul patomorfologic schimbat ar putea fi mai vulnerabil la acțiunea diferiților factori etiologici. Rezultatele obținute în studiul nostru la cercetarea  $\alpha$ -1-antitripsinei pot fi încă o confirmare a utilității TEGIV în diagnosticul pancreatitelor cronice.

#### Concluzii:

- Nivelul  $\alpha$ -1-antitripsinei la pacienții cu PC din ambele loturi este în limitele normei, dar este scăzut, în general, comparativ cu lotul-martor.
- TEGIV a pus în evidență, după stimulare, o micșorare statistic veridică a  $\alpha$ -1-AT în ambele loturi cu pancreatite cronice, comparativ cu lotul-martor la primele 5 minute, care se menține pentru lotul cu PCR la 10 minute și la 60 de minute de la stimulare.
- Nivelul scăzut al  $\alpha$ -1-antitripsinei și tendința de micșorare după stimulare la pacienții cu pancreatite cronice, indiferent de forma clinică, ar putea fi cauza unui deficit primar al ei, dar nu se exclude și acțiunea distrugătoare a biooxidanților asupra  $\alpha$ -1-antitripsinei în prezența procesului patologic din pancreas.

- Agresiunea proteolitică, prezentă în pancreatitele cronice, depinde de activitatea inhibitorilor proteazici de bază și TEGIV este capabil să pună în evidență posibilitatea micșorării conținutului inhibitorilor proteazici în anumite condiții la pacienți cu diferite forme clinice de pancreatite cronice.

#### Bibliografie selectivă

1. Deest G., Ahmed S.N., Causse X. *Exocrin pancreatic deficiency revealing an alpha-1-antitrypsin deficiency*. In: Gastroent. Clin. Biol., 2008, 32(11), p. 906-909.
2. Haber P.S., Wilson J.S., McGarity B.H., Hall W., Thomas M.C., Pirola R.C. *Alpha-1 antitrypsin phenotypes and alcoholic pancreatitis*. In: Gut, 2005, vol. 32, p. 945-948.
3. Needham M., Stockley R.A. *Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history*. In: BMJ, 2004, vol. 59 (5), p. 441-445.
4. Rabassa A.A., Schwartz M.R., Ertan A. *Alpha-1-antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis*. In: Dig. Dis. Sci., 1996, vol. 41, no. 3, p. 549-551.
5. Serres F.J., Blanco I., Fernández-Bustillo E. *Estimates of PI\*S and PI\*Z Alpha-1 antitrypsin deficiency alleles prevalence in the Caribbean and North, Central and South America*. In: Monaldi Arch. Chest. Dis., 2009, 71(3), p. 96-105.
6. Teich N., Walther K., Bödeker H., Mössner J., Keim V. *Relevance of variants in serum antiproteases for the course of chronic pancreatitis*. In: Scand. J. Gastroenterol., 2002, 37(3), p. 360-365.
7. Witt H., Kage A., Luck W., Becker M. *Alpha-1-antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis*. In: Scand. J. Gastroenterol., 2002, vol. 37, no. 3, p. 356-359.

#### Rezumat

Se prezintă rezultatele cercetării a 43 de pacienți cu pancreatite cronice (PC), formele clinice persistente și cu recidive, și a 15 persoane sănătoase – lotul-martor (LM). A fost elaborată și implementată o metodă funcțională de efort pentru diagnosticul PC: *testul eufilin-glucoză intravenos* (TEGIV). Studiul inhibitorului proteazic  $\alpha$ -1-antitripsina în dinamica TEGIV a stabilit la pacienții cu PC micșorare semnificativă, comparativ cu martorul, a  $\alpha$ -1-antitripsinei la 5 min. poststimulare, care se menține în lotul cu PCR – la 10 și 60 min.

#### Summary

There were investigated 43 patients with *persistent and recurrent forms of chronic pancreatitis* (CP) and compared with 15 healthy persons – witness group (WG). An efficient functional method of diagnosing CP: *intravenous aminophylline-glucose test* (IVAGT) has been elaborated and implemented. The study of protease inhibitor:  $\alpha$ -1-antitrypsin, in IVAGT dynamics in CP patients showed a considerable decrease compared with WG of  $\alpha$ -1-antitrypsin after 5min, which persist in the RCP group after 10min and 60min following stimulation.

### Резюме

Представлены результаты исследования 43 пациентов с хроническим панкреатитом (ХП), клинические формы: персистирующий (ХПП) и рецидивирующий (ХРП), и 15 здоровых лиц – группа сравнения (ГС). Был разработан и внедрён функциональный нагрузочный метод для диагностики ХП: *внутривенный глюкозо-эуфиллиновый тест* (ВГЭТ). Изучение ингибитора протеаз  $\alpha$ -1-антитрипсина в динамике ВГЭТ позволило установить у пациентов с ХП значительное уменьшение  $\alpha$ -1-антитрипсина по отношению к ГС на 5-й минуте после стимуляции, которое сохраняется в ХРП на 10 мин. и 60 мин. после стимуляции.

## LAPAROSCOPIA ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR TERAPEUTICE ABDOMINALE

*Alic Cotoneț*, doctor în medicină,  
*Roman Bodrug, Andrei Rudico*  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Laparoscopia s-a impus în practica medicală ca metodă de diagnosticare importantă, datorită avantajelor pe care le are în evaluarea pacienților. În contextul dezvoltării spectaculoase a mijloacelor de investigație imagistică, rolul laparoscopiei pare a fi subestimat. Folosită ca metodă de diagnostic, laparoscopia aduce, alături de avantajele bine cunoscute ale chirurgiei miniinvasive, posibilitatea de a stabili un diagnostic corect tocmai în cazurile în care diagnosticul rămâne incert după epuizarea mijloacelor de investigație de înaltă performanță [1]. Ne propunem să reactualizăm indicațiile metodei, pentru a putea să-și ocupe rolul bine-meritat în arsenalul de diagnostic al medicinei moderne, mai ales în situațiile în care evoluția clinică a maladiilor hepatice este controversată, iar probele biologice nu ne permit să stabilim cu certitudine faza procesului. În astfel de situații numai biopsia hepatică răspunde cert la întrebări [2]. Spre deosebire de biopsia prelevată țintită sonografic din organele parenchimotoase sau biopsia oarbă, biopsia la laparoscopie asigură o precizie mult mai înaltă și, în caz de necesitate, manevre hemostatice.

**Material și metode.** Am analizat rezultatele intervențiilor laparoscopice efectuate la 128 de pacienți tratați în Clinica de hepatologie a USMF „Nicolae Testemițanu” din IMSP SCR pe parcursul anilor 2000-2010. Au fost supuși laparoscopiei pacienții, la care rezultatele testelor biologice și examinărilor imagistice se aflau în discordanță cu tabloul clinic al maladiei. Vârsta bolnavilor este cuprinsă între 18 și

75 de ani, media fiind de 48 de ani, iar raportul sexelor fiind 54 bărbați versus de 74 femei. Toate intervențiile au fost realizate în sala de operații cu suport anestezic sau anestezie locală, cu aparatul „KARL STORZ”. Diagnosticul clinic la 96 (75%) pacienți a fost ciroza hepatică, în 23 (17,1%) cazuri – hepatită cronică, 4 (3,1%) cu suspexții la neoplasm hepatic sau canceromatoză, la 2 (1,5%) bolnavii s-a suspectat pancreatită acută și în 3 (2,3%) – cazuri tuberculoză abdominală (figura 1). Complicații semnificative în rezultatul intervențiilor nu s-au constatat.

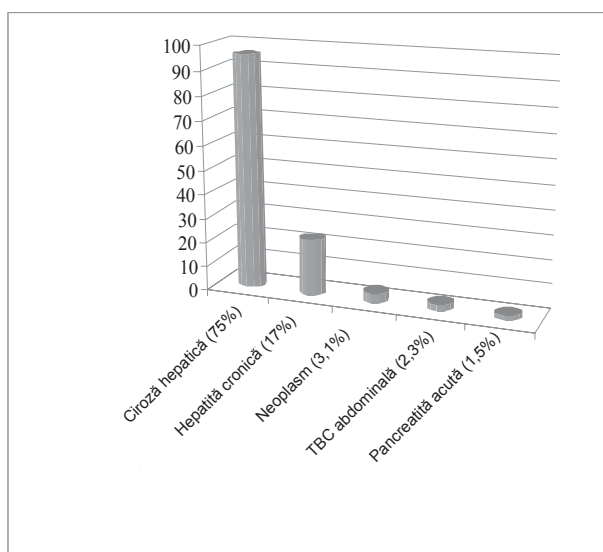


Figura 1. Diagnosticul clinic.

**Rezultate obținute.** Ca urmare a laparoscopiilor de diagnostic s-a stabilit: canceromatoză a organelor cavității abdominale în 40 (31,2%) cazuri, ciroză hepatică la 39 (30,4%) pacienți, în 23 (17,9%) cazuri diagnosticul a fost de hepatită cronică, la 9 (7,0%) pacienți s-a depistat tuberculoză abdominală, pancreatita acută a fost constatată la 3 (2,3%) pacienți, neoplasm ovarian – în 9 (7,0%) cazuri și metastaze hepatice subcapsulare separate – în 5 (3,9%) cazuri (figura 2). S-a prelevat material pentru examenul histologic în 68 (53,1%) cazuri, în special la pacienții cu modificări neoplazice, care au confirmat diagnosticul laparoscopic în 100% cazuri.

**Discuții.** Prima laparoscopie de diagnostic a fost practică de către D. O. Ott în anul 1901. Este evident că atitudinea conservativă față de această metodă din cauza complicațiilor specifice, a poziționat întotdeauna acest procedeu de diagnosticare pe ultimele locuri, în favoarea altor probe mai puțin invazive. Odată cu perfecționarea tehnicii de efectuare



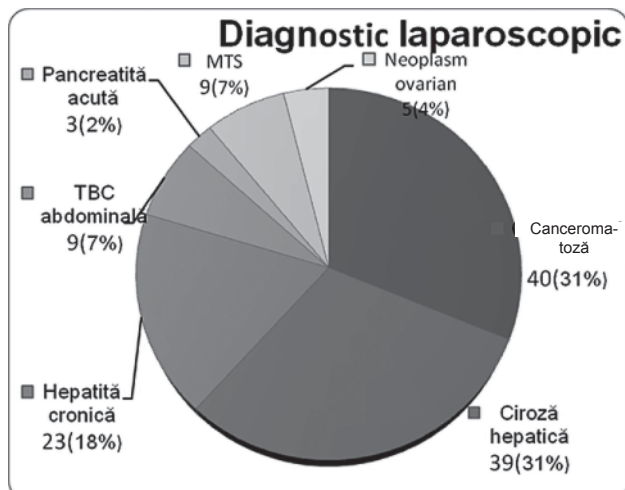


Figura 2. Diagnostic postoperatoriu.

și, mai ales, a instrumentarului, majoritatea autorilor [3, 4] apreciază riscul unor astfel de complicații ca o cazuistică. Totodată, analiza prezentată denotă o discordanță esențială între diagnosticul clinic preoperatoriu și cel stabilit endoscopic. Diagnosticul clinic preoperatoriu de ciroză hepatică stabilit la 96 de pacienți, a fost confirmat numai în 39 de cazuri, pe când maladiile neoplazice suspectate doar în 4 cazuri au fost depistate la 54 de pacienți (40 – canceromatoză, 9 – neoplasme ovariene, 5 – metastaze subcapsulare). Alte maladii sunt practic la același nivel pre- și postoperatoriu. Nu se discută competența cliniciștilor, din contra, menționăm clarviziunea celor care au insistat și au stabilit indicațiile pentru intervențiile laparoscopice în cazurile dificile. Dorim doar să menționăm că laparoscopia rămâne a fi „standardul de aur” în diagnosticul diferențial la pacienții cu tablou clinic contradictoriu. Mai mult, implementarea pe larg a laparoscopiilor videoasistate face ca imaginea endoscopică să poată fi concepută și de medicul curant, iar reluată în timp, în consiliu, conduce spre stabilirea certă a diagnosticului de la care pacientul are doar de câștigat.

**Concluzii.** În situațiile clinice neclare laparoscopia de diagnostic cu prelevarea materialului pentru examinarea histologică, este metoda de elecție. Se vor cerceta cu prudență indicațiile și contraindicațiile la intervențiile laparoscopice în fiecare caz aparte pentru evitarea complicațiilor specifice.

#### Bibliografie selectivă

1. Vizetiu R., Zmeu B. „Laparoscopia diagnostica”. In: Medicina Modernă, 2007, vol. XIV, nr. 1.
2. Heykal Bedioui, Rachid Ksantini, Kaies Nouira et al. *Place de la chirurgie laparoscopique dans le diagnostic*

*étiologique des ascites exsudatives: à propos d'une étude prospective de 90 cas.* In: Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2007, vol. 31 no. 12, p. 1146–1149.

3. Revencu S., A. Spânu, V. Mustea, N. Ciobanu, V. Botoșanu, V. Cunițchi, I., Ivanov, I. Gâsca. *Valoarea laparoscopiei ca metoda de diagnostic și tratament în situații patologice dificile.* In: 4-Romanian Congress of Laparoscopic Surgery, 28-31 may, 2003.

4. Anastasiu M., P. Marin, Georgiana Lica. *The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of abdominal pain syndromes.* In: 4-Romanian Congress of Laparoscopic Surgery, 28-31 may, 2003.

#### Rezumat

În lucrare sunt analizate rezultatele laparoscopiei de diagnostic, efectuate la 128 de pacienți cu discordanțe între evoluția clinică și testele biologice, tratați în clinicile terapeutice ale SCR în anii 2000-2010. S-a stabilit o rată înaltă de divergențe între diagnosticul clinic și cel laparoscopic. Autorii recomandă laparoscopia ca una dintre cele mai eficiente metode de diagnostic și diagnostic diferențial în situații dificile și menționează că se întâlnesc foarte rar complicații severe cauzate de această metodă.

#### Summary

The laparoscopic diagnosis results are being analyzed which were performed at 128 patients with discordances between the clinic evolution and biological tests, treated in the therapy clinics of SCR between 2000-2010. A high rate of divergence between the clinical diagnosis and laparoscopic diagnosis has been discovered. The authors recommend laparoscopy as one of the most effective ways of diagnosis in difficult situations mentioning that the complications due to this method are very rare.

#### Резюме

В работе проанализированы результаты лапароскопической диагностики, которые были выполнены у 128 пациентов с несоответствием между клинической картиной и результатами биологических тестов, лечившихся в терапевтических клиниках Республиканской Клинической Больницы в период с 2000 по 2010 год. Был выявлен высокий уровень расхождений между клиническим и лапароскопическим диагнозами. Авторы рекомендуют лапароскопию как один из самых эффективных методов диагностики в сложных ситуациях и отмечают, что осложнения, связанные с лапароскопией, очень редки.



## WELL-KNOWN VERSUS “UNKNOWN” GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE AND METABOLIC RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE: IS IT JUST THE LIVER?

**Peltec Angela**, university assistant, PhD, MD  
*Department of Internal Medicine nr. 4, Clinic of  
Gastroenterology and Hepatology  
University of Medicine and Pharmacy “Nicolae  
Testemitanu”, Republican Clinic Hospital*

### Introduction

Gamma-glutamyl transferase (GGT) is the enzyme responsible for the extracellular catabolism of glutathione, the main thiol antioxidant in mammalian cells [1]. The GGT is located on membranes of cells with high secretory or absorptive activity, especially in liver, kidney, pancreas, intestine, heart, brain and prostate [2]. Serum GGT activity is affected by genetic and environmental factors [3]. GGT is a second-generation enzymatic liver function test that was used initially as a sensitive marker of hepatic inflammation.

Changes in GGT concentrations have been reported in a wide variety of clinical conditions including pancreatic disease, myocardial infarction, renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and alcoholism [4–6]. Alterations in serum GGT concentrations are also found in patients who are taking medications such as phenytoin and barbiturates as well as in people with increased meat intake [7].

In addition to its diagnostic uses, serum GGT has substantial epidemiologic significance [8]. It is known that the GGT levels rise, independently of alcohol consumption, with age and other pathological conditions, such as diabetes [9], obesity [10] and congestive heart failure [9]. Different studies have shown a strong positive association between serum GGT level and body mass index, alcohol use, smoking, total lipoprotein and HDL concentration, serum cholesterol, uric acid, serum triglycerides, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, antihypertensive medication, preexisting ischemic heart disease, diabetes mellitus, blood glucose, use of oral contraceptives and menopause. In the same time, pregnant women have lower values of GGT [11, 12].

This review discusses the biochemical and metabolic properties of GGT, its applicability as a marker of fatty liver and analyse its possible role in the pathogenesis of the metabolic syndrome and the type 2 diabetes mellitus as well as subsequent cardiovascular

disease (CVD). We have also discussed the treatment strategies in fatty liver disease and the management of the associated risk factors.

### GGT as a marker of liver disease

Serum GGT is significantly increased in hepatobiliary diseases, with the highest concentrations registered in cholestatic conditions [8]. GGT was investigated and adopted as a liver function test or liver enzyme in the 1960s and 1970s. It is a sensitive test, being abnormal in most patients with liver disease regardless of cause, although higher values are found in patients with cholestasis.

Early clinical studies showed a high prevalence of abnormal GGT in patients with primary or secondary liver cancer. HCC-associated GGT could be positive in patients with hepatoma who had normal  $\alpha$ -fetoprotein. GGT isoenzymes may be useful in detecting, monitoring or even predicting HCC, but so far there are not sufficient results available to be confident about the claims of its high sensitivity.

### Liver steatosis

Excess deposition of fat in liver, usually termed nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), is closely associated with elevated serum GGT. The main interest in relation to GGT is the fact that the condition is similar to alcoholic liver disease. In the same time the affected population does not consume alcohol regularly. In such patients are frequently determined the epidemiological associations between GGT and obesity, insulin resistance, diabetes, and fatty liver. [13–15].

Hepatic steatosis and elevated serum GGT association is not completely clear, but several possible explanations have been proposed by *Ortega et al.* [16]. For example, fatty liver could cause hepatocellular damage that would simulate the synthesis of GGT. Alternatively, the excess fat in liver could enhance oxidative stress, leading to the overconsumption of glutathione with a compensatory increase in GGT synthesis. Finally, a higher GGT production could be secondary to a low grade hepatic inflammation induced by hepatic steatosis.

### Metabolic disturbances

The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP) proposed a definition of the metabolic syndrome which incorporates thresholds for five easily measured variables linked to insulin resistance: waist circumference, triglyceride level, HDL cholesterol level, fasting plasma glucose level and arterial pressure [17]. There is growing evidence that the liver, which is the primary source of circulating GGT, is a key target organ in the development of the metabolic syndrome. These interrelations between serum GGT, obesity,

other metabolic disturbances, such as glycemic disorder, hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol, suggest that the elevated GGT levels can help in the prediction of the development of metabolic syndrome as well as the type II diabetes mellitus. Higher GGT levels in obese persons, particularly those with abdominal obesity, is another important association between GGT and metabolic syndrome. This association is further strengthened by an existent correlation between GGT and arterial hypertension. Therefore, it has been demonstrated that practically all major components of the metabolic syndrome correlate with the higher serum GGT activity.

#### **Cardiovascular diseases**

Serum GGT activity level correlates with the risk of fatal events in patients with chronic forms of coronary heart disease, congestive heart failure as well as both ischemic and hemorrhagic stroke. This is equally true for both sexes, with a clear enzyme concentration-cardiovascular risk relationship. The stronger prognostic significance of GGT was determined in younger persons. In the same time the mechanism of association between GGT and cardiovascular risk is not yet clear. Although, the mechanism underlying the above associations remains largely unknown, it can be supposed that the serum GGT activity might be associated with cardiovascular risk through a mechanism related to oxidative stress: many experimental studies have shown that GGT plays an important role in antioxidant defense systems at cellular level [8, 18].

Moreover, dietary heme iron was positively associated with serum GGT concentrations, whereas most dietary antioxidants, especially vitamin C and beta-carotene, were inversely associated with serum GGT activity [7].

Although there is no doubt considering the use of GGT as an index of liver function, there are now some indications of the direct involvement of GGT having in the atherosclerotic plaque formation. [19] It has been suggested recently that GGT may have a role in the pathogenesis of atherosclerosis: GGT activity has been detected in atheromatous plaques of carotid and coronary arteries, and it has been shown that glutathione hydrolysis by GGT can trigger iron-catalysed low-density lipoprotein (LDL) oxidation [20], as well as production of reactive oxygen species [21]. These events are known to play a central role in the evolution of atherosclerosis: formation of the fibrous cap [22], apoptosis of cellular elements of the lesion [23], plaque erosion and rupture [24], enhanced platelet aggregation and thrombosis.

The possible role of GGT in the atherosclerotic process suggests that its predictive value is at least partly independent of self-reported alcohol consump-

tion. On the other hand, alcohol consumption has been confirmed to have a protective effect against myocardial infarction [25].

However, because of its availability as well as low screening costs, higher than expected GGT levels in otherwise healthy individuals suggest a more detailed patient's examination. The following therapy can eventually prevent cardiac-related events and deaths in the future [26].

#### **Conclusions**

As has been shown in epidemiological studies, GGT seems to be an appropriate marker of fatty liver disease, if known factors that can cause a GGT elevation have been addressed properly (e.g alcohol consumption and hepatitis B and C infections).

However, in the upper reference range, GGT has been found to be a strong independent biomarker for the metabolic syndrome (insulin resistance syndrome), which is associated with a cascade of abnormalities in the thiol redox system. GGT is also an independent risk marker for the development of cardiovascular disease. It correlates positively with age, sex, triglycerides, blood pressure, body mass index, low-density lipoprotein cholesterol, fasting glucose, ethanol ingestion, and smoking – well known cardiovascular risk factors.

Further academic studies will need to be done to evaluate GGT's overall importance, especially as an independent risk factor, that can be used for predicting the development of the metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

#### **Bibliography**

1. Meister A. Metabolism and transport of glutathione and other gamma-glutamyl compounds. In: Larsson A, Orrenius S, Holmgren A, Mannervik B, eds. Functions of glutathione: biochemical, toxicological and clinical aspects. New York: Raven Press; 1983: 1–22.
2. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123:1367–84.
3. Whitfield JB, Zhu G, Nestler JE, Heath AC, Martin NG. Genetic covariation between serum gamma-glutamyltransferase activity and cardiovascular risk factors. *Clin Chem* 2002; 48:1426–31.
4. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003; 49:1358–66.
5. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005; 112:2078–80.
6. Pompella A, Emdin M, Passino C, Paolicchi A. The significance of serum gamma-glutamyltransferase

in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:1085–91.

7. Lee DH, Steffen LM, Jacobs DR. Association between serum gamma-glutamyltransferase and dietary factors: CARDIA study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(4): 600–5.

8. Whitfield JB. Gamma-Glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38:263–355.

9. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjolind M, Lindqvist J, Herlitz J. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischemia. *J Intern Med*, 2000; 247: 449–456.

10. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med*, 2000; 248: 230–238, 2000.

11. Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol*. 1990;132:318–326.

12. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults. *Circulation*. 2005;112:2130–2137.

13. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N: Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2001; 50: 1844–1850.

14. Marchesini G, Forlani G: NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology*, 2002; 35:497–499.

15. Malnick SD, Beergabel M, Knobler H: Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *QJM*, 2003; 96: 699–709.

16. Ortega E, Koska J, Salbe AD, Tataranni PA, Bunt JC. Related Articles, Links Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:1419–1422.

17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285: 2486–2497.

18. Karp DR, Shimooku K, Lipsky PE. Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death. *J Biol Chem* 2001; 276: 3798–804.

19. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, Popoff G, Pompella A. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation*. 2004;109:1440.

20. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P et al. Gamma-glutamyltranspeptidase-dependent iron

reduction and LDL oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999; 47: 151–60.

21. Dominici S, Valentini M, Maellaro E et al. Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: the role of gamma-glutamyl transpeptidase-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med*, 1999; 27:623–35.

22. Ross R. Mechanism of disease: Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–26.

23. Mitchinson MJ. Toxicity of oxidized LDL towards mouse peritoneal macrophages in vitro. *Atherosclerosis* 1993; 98:17–24.

24. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. *J Clin Invest* 1996; 98:2572–9.

25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): casecontrol study. *Lancet*. 2004; 364:937–952.

26. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-Glutamyl Transferase: A Novel Cardiovascular Risk BioMarker. *Prev Cardiol*. 2010;13:36–41.

### Abstract

Gamma-glutamyltransferase is an established liver function test and a sensitive marker of hepatic inflammation. Recent studies have focused increasing attention on the usefulness of GGT as a predictor of cardiovascular disease. As a result, identifying higher than expected GGT levels should alert the physician to study patients more detailed, with the hopeful outcome of preventing unnecessary cardiac-related events and deaths in future years.

### Rezumat

Gamma-glutamyltransferaza (GGT) se consideră ca un test funcțional hepatic și marker sensibil al inflamației hepatice. Studiile recente au atenționat privind utilitatea GGT ca fiind factor predictor al patologiei cardiovasculare. Determinarea nivelului ridicat al GGT impune studierea detaliată a pacientului cu scopul prevenirii evenimentelor cardiovasculare și mortalității în anii succesivi.

### Резюме

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) является признанным печёночным тестом и чувствительным маркером печеночного воспаления. В последних исследованиях все большее внимание было сосредоточено на использовании ГГТ как предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, определение повышенного уровня ГГТ должно побудить врача для детального исследования пациента с целью предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти в последующие годы.



## TESTELE NEINVAZIVE PENTRU EVALUAREA DISFUNȚIEI SFINCTERULUI ODDY LA PACIENȚII CU SINDROM POSTCOLECISTECTOMIC

Angela Peltec<sup>1</sup>, Roman Bodrug<sup>2</sup>, Irina Balan<sup>1</sup>,  
Raisa Tănase<sup>3</sup>, Vlada Dumbrava<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medicală nr.4,  
USMF „Nicolae Testemițanu”, <sup>2</sup>Secția de  
endoscopie, Spitalul Clinic Republican, <sup>3</sup>Secția de  
gastroenterologie, Spitalul Clinic Republican

### Introducere

Disfuncția sfincterului Oddi (DSO) este o patologie care creează un obstacol pentru drenajul din calea biliară principală (CBP). De obicei, DSO se manifestă prin dureri recurente după colecistectomie, deoarece obstacolul este adesea cauzat de stenoza sau dischinezia sfincterului Oddi.

Din momentul descrierii de către Ruggero Oddi în 1887, sfincterul a devenit obiect de studii. Nu este deci surprinzător faptul că sindromul clinic al DSO și terapia acestei stări patologice sunt probleme cu multe controverse. DSO se poate fi manifesta clinic prin dureri pancreatobiliare, pancreatită sau dereglări ale testelor funcționale hepatice.

Există două tipuri de dereglări ale sfincterului Oddi (SO): dischinezia și stenoza. Dischinezia reprezintă o patologie motorie primară, cauzată de hiposau cel mai des hipertonia SO. Stenoza este o afecțiune a structurii SO, probabil cauzată de un proces inflamator cu fibroză consecutivă. Sunt folosiți diverși termeni în literatura medicală mondială pentru descrierea acestei entități: stenoză papilară, stenoză ampulară, dischinezie biliară și sindrom postcolecistectomic.

DSO apare cel mai des la femei de vârstă medie, prevalența la fel este înaltă după colecistectomie. Prezentarea clinică a DSO este durerea abdominală în epigastru sau în hipocindrul drept, ce durează de la câteva minute la ore, poate iradia în spate, poate fi acompaniată de grețuri și vomă. Alimentele și narcoticele pot precipita durerea. Pentru o înțelegere mai bună, Institutul Asociației Americane de Gastroenterologie în anul 2006 a elaborat o nouă clasificare a patologiei funcționale gastrointestinale – Clasificarea Roma III, în care DSO este poziționată la dereglări funcționale biliare (categoria E) (tabelul 1). Această Clasificare conține caracteristica durerii abdominale necesară pentru stabilirea diagnosticului patologiei funcționale a vezicii biliare și SO: localizarea – epigastru, hipocindrul drept; severitatea – intensitatea poate fi înaltă, provocând dereglarea activității zilnice

și adresarea după ajutor medical; durata – cel puțin 30 de minute, cu recurențe ce apar la diferite intervale. Durerea nu scade după defecație, modificarea poziției corpului sau antacide. E necesar să fie excluse alte patologii funcționale sau structurale.

Tabelul 1

### Clasificarea Roma III. Patologia funcțională a vezicii biliare (VB) și SO

E1	Patologia funcțională a vezicii biliare ❖ Toate enumerate ➤ Criterii de patologie funcțională a VB sau SO ➤ VB prezentă ➤ Nivelul normal ALAT, ASAT, bilirubinei conjugate, amilazei/lipazei
E2	Patologia funcțională biliară a SO ❖ Ambele următoare ➤ Criterii de patologie funcțională a VB sau SO ➤ Nivelul normal al amilazei/lipazei Criteriile de suport ❖ Creșterea ALAT, ASAL, fosfatazei alcaline, bilirubinei conjugate legată cu cele două episoade de durere
E3	Patologia funcțională pancreatică a SO ❖ Ambele următoare ➤ Criterii de patologie funcțională a VB sau SO ➤ Nivelul crescut al amilazei/lipazei

### Metode neinvazive de diagnostic

**Ultrasonografia.** CBP poate fi măsurată ultrasonografic, dilatarea mai mult de 6 mm indică creșterea rezistenței la fluxul bilei și poate fi un semn al DSO [1]. Folosirea doar a acestei investigații nu este îndejuns, deoarece la vârstnici CBP poate fi, în condiții normale, până la 8,5 mm [2]; același fenomen se observă și la pacienții asimptomatici colecistectomizați [3]. După un prânz gras sau după colecistochinină crește fluxul biliar, dar în cazul funcționării normale a sfincterului CBP rămâne normală, condiție patologică se consideră creșterea diametrului cu mai mult de 2 mm, ce reflectă creșterea rezistenței la flux [3]. Sensibilitatea și specificitatea acestei metode este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

### Sensibilitatea și specificitatea ultrasonografiei în evaluarea CBP, ductului pancreatic după testele de stimulare

Autorii	Test de stimulare	Nr pacienților	Sensibilitatea (%)	Specificitatea (%)
Darweesh [9]	Pânz gras	28	67	100
Warsaw [10]	Secretin	45	76	86
Di Francesco [11]	Secretin	36	88	82
Rosenblatt [12]	Pânz gras	304	21	97



Ductul pancreatic, la fel, poate fi determinat ecografic, dimensiunile normale fiind de 3 mm la nivelul capului, 2,1 mm la nivelul corpului proximal și 1,6 mm la nivelul corpului distal. După stimulare, ductul pancreatic crește în diametru și apoi, peste 15 minute, revine la normal. Dacă diametrul ductului crește mai mult de 1,5 mm și se menține mai mult de 30 de minute după un prânz gras, aceasta se consideră o problemă patologică [4].

**Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică** determină prezența cauzei organice obstructive (calculi, tumori) și este o metodă puțin invazivă, care permite obținerea colangiogramei și pancreatogramei [5].

**Scintigrafia hepatobiliară** se efectuează după administrarea i.v. [99Tcm]-acid dietil imunodiacetic și dă informația calitativă și cantitativă prin măsurarea timpului de eliminare a izotopului din ficat prin tractul biliar.

Pacienții cu DSO au o evacuare întârziată a izotopului în duoden. Pentru creșterea acurateții metoda trebuie combinată cu teste provocative. Această metodă se corelează foarte bine cu manometria [6]. Alte studii sugerează că este o metodă cu sensibilitate și specificitate joase [7]. Sostre și al. [13] a elaborat un scor, folosind șase variabile scintigrafice, pentru augmentarea acurateții și reproductibilității scintigrafiei hepatobiliare la pacienții cu suspecție la DSO. Folosind acest scor, autorul raportează o sensibilitate și o specificitate de 100% la pacienții la care s-a efectuat și manometria. În același timp, Pineau et al. [14] a evaluat specificitatea acestui scor la 20 de asimptomatici după colecistectomie. Metoda nu a fost reproductibilă, scintigrafiile repetate nu dădeau același rezultat. Cicala et al. [15] a raportat că timpul de tranzit de la hilul hepatic (TTHH) până la duoden este cel mai bun predictor al încetării fluxului biliar, având sensibilitatea de 83% și specificitatea de 100%, atunci când TTHH este mai lung de 9 min. Folosirea concomitentă a ultrasonografiei și scintigrafiei crește performanța ambelor metode.

#### Metode invazive de diagnostic

**Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică.** Această metodă nu este recomandată pentru evaluarea DSO, grație sensibilității bune a metodelor noninvazive [8].

**Manometria sfincterului Oddi.** Manometria rămâne standartul de aur al diagnosticului DSO. Criteriile sunt: presiunea bazală a sfincterului mai mare de 40 mm Hg; creșterea undelor retrograde; frecvența înaltă a contracțiilor; răspunsul paradoxal la colecistochinină.

După colecistectomie arborele biliar se transformă în duct, în care fluxul devine permanent din ducturile

intrahepatice prin CBP spre duoden. Contracțiile SO în condiții normale nu provoacă creșterea presiunii intraductale datorită decompresiei din vezica biliară. Acest organ joacă un rol al rezervorului presor. Totodată, contracția sfincterului Oddi la pacienții după colecistectomie provoacă creșterea presiunii intraductale, din cauza absenței efectului de rezervor al vezicii biliare, care este absentă. Presiunea intraductală înaltă provoacă durere, poate induce staza biliară, dilatația ductală, întârzierea evacuării radioizotopului la scintigrafie și creșterea diametrului CBP la ultrasonografie.

**Concluzii.** Metodele de diagnostic al DSO noninvazive au sensibilitate și specificitate adecvate. Folosirea concomitentă a ultrasonografiei și scintigrafiei crește sensibilitatea și specificitatea ambelor metode. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică permite excluderea patologiei organice.

#### Bibliografie selectivă

1. Parulekar S.G., *Ultrasound evaluation of common bile duct size*. In: Radiology, 1979, 133, p. 703-707.
2. Bachar G.N., Cohen M., Belenky A., Atar E., Gideon S. *Effect of aging on the adult extrahepatic bile duct: A sonographic study*. In: Congrès Scientific Assembly of the Radiological Society of North America, 2003, 22, p. 879-882.
3. Ruffolo T.A., Sherman S., Lehman G.A., Hawes R.H. *Gallbladder ejection fraction and its relationship to sphincter of Oddi dysfunction*. In: Dig. Dis. Sci., 1994, 39, p. 189-292.
4. Hadidi A. *Pancreatic duct diameter: Sonographic measurement in normal subjects*. In: J. Clin. Ultrasound, 1983, 11, p. 17-22.
5. Barish M.A., Yucel E.K., Ferrucci J.T. *Magnetic resonance cholangiopancreatography*. N Engl J Med. 1999, 341, p. 258-264.
6. Corazziari E., Cicala M., Scopinaro F. *Scintigraphic assessment of SO dysfunction*. Gut, 2003, 52, p. 1655-1656.
7. Craig A., Peter D., Saccone G. et al. *Biliary disease: Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction*. Gut, 2003, 52, p. 352-357.
8. National Institutes of Health. State-of-the-Science Conference. Statement: ERCP for diagnosis and therapy. Gastrointest Endosc, 2002;56(6):803-809.
9. Darweesh R.M., Dodds W.J., Hogan W.J et al. *Efficacy of quantitative hepatobiliary scintigraphy and fatty-meal sonography for evaluating patients with suspected partial common duct obstruction*. Gastroenterology, 1988, 94, p. 779-786.
10. Warshaw A.L., Simeone J., Schapiro R.H., Hedberg S.E., Mueller P.E., Ferrucci J.T Jr. *Objective evaluation of ampullary stenosis with ultrasonography and pancreatic stimulation*. Am. J Surg. 1985, 149, p. 65-72.
11. Di Francesco V., Brunori M.P., Rigo L., et al. *Comparison of ultrasound-secretintest and sphincter of*

*Oddi manometry in patients with recurrent acute pancreatitis.* Dig. Dis. Sci., 1999, 44, p. 336–340.

12. Rosenblatt M.L., Catalano M.F., Alcocer E., Geenen J.E. *Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction.* Gastrointest Endosc. 2001, 54, p. 697–704.

13. Sostre S., Kalloo A.N., Spiegler E.I., et al. *A non-invasive test of sphincter of Oddi dysfunction in postcholecystectomy patients: the scintigraphic score.* J. Nucl. Med. 1992, 33, p. 1216–1222.

14. Pineau B.C., Knapple W.L., Spicer K.M., et al. *Cholecystokinin stimulated mebrofinin (99mTc-Choletec) hepatobiliary scintigraphy in asymptomatic postcholecystectomy individuals: assessment of specificity interobserver reliability and reproducibility.* Am. J. Gastroenterol, 2001, 97, p. 3106–3109.

15. Cicala M., Scopinaro F., Corazziari E., et al. *Quantitative cholescintigraphy in the assessment of choleloduodenal bile flow.* Gastroenterology 1991, 100, p. 1106–1113.

### Rezumat

Disfuncția sfincterului Oddi este o patologie care crează un obstacol pentru drenajul din calea biliară principală. Metodele de diagnostic noninvazive al DSO au sensibilitate și specificitate adecvată. Folosirea concomitentă a untrasonografiei și scintigrafiei crește performanța ambelor metode. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică permite excluderea patologiei organice.

### Summary

Sphincter of Oddi dysfunction (SOD) is a disorder which creates an obstacle to bile drainage from the common bile duct (CBD). Non-invasive diagnostic methods for SOD has adequate sensitivity and specificity. Concomitant use of ultrasonographic assessment and scintigraphy increased the sensitivity of each modality on its own in the diagnosis of SOD. Magnetic resonance cholangiopancreatography is the most promising modalities useful in excluding potential structural adnormalitis.

### Резюме

Дисфункция сфинктера Oddi является патологией, которая создает препятствие оттоку желчи из общего желчного протока. Неинвазивные диагностические методы для диагностики дисфункции сфинктера Oddi обладают адекватной чувствительностью и специфичностью. Совместное использование ультразвуковой диагностики и сцинтиграфии увеличивает чувствительность каждой из методик. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография является самым многообещающим методом в исключении органической патологии.

## SINDROMUL METABOLIC CA BAZĂ ETIOPATOGENETICĂ A ATEROSCLEROZEI

**Ieremia Zota**, dr. hab. med.,  
membru coresp. AȘM, prof. univ.,  
șef catedră,  
**Andrei Munteanu**, asist. univ.  
**Mihai Parnov**, asist. univ.  
USMF "Nicolae Testemițanu"

**Actualitate.** Sindromul metabolic (SM) reprezintă o problemă majoră, discutată pe larg în medicina contemporană. Numai în ultimii trei ani au fost publicate în jur la 4000 de articole cu privire la aspectele SM. Pe parcursul ultimilor 15 ani, viziunile, asupra acestui sindrom au fost supuse schimbărilor esențiale. Patologia cardiovasculară la începutul mileniului trei ocupă un loc dominant în structura morbidității. O influență negativă asupra vieții armonioase a omului o are ritmul progresului științifico-tehnologic, care modifică radical nivelul de activitate fizică prin reducerea acestuia, prin majorarea valorii energetice a produselor alimentare (hrana bogată în grăsimi), schimbarea deprinderilor alimentare și prin influența negativă a stresului cronic. În timpul de față răspândirea sindromului metabolic capătă un caracter de epidemie (tabelele 1, 2).

Tabelul 1

### Date statistice orientative de frecvență a SM în unele țări

Europa	3-4%
Federația Rusă	4-5%
SUA	4-5%
Țările Americii Latine	14-15%

Tabelul 2

### Factorii de risc în obezitate și ateroscleroză

	Reversibile	Ireversibile
Modul de viață	Caracteristici biochimice și fiziologice	Caracteristici personale
Dietă multicalorică	Hipercolesterolemia (creșterea LDL)	Vârsta: M>45ani; F>55ani sau menopauza timpurie fără hormonoterapie de substituție.
cu conținut înalt de grăsimi	Hipertensiune arterială (> 140/90 mm Hg)	Sexul – masculin
saturate și colesterină.	Nivel scăzut de colesterol HDL (< 39 mg/dl/1,0 mmol/l)	Anamneza familială agravată (infarct miocardic, moarte subită, alte patologii aterosclerotice la rude apropiate: bărbați până la 55 ani și femei până la 65 ani)
Tabagism.	Hipertrigliceridemie (>200 mg/dl/2,3 mmol/l)	
Activitate fizică redusă.	Hipeglicemie/diabet	
Abuz de alcool.	Insulinorezistență/hiperinsulinemie	
	Obezitate	
	Factorii ce favorizează trombogeneza	

Cel mai complex studiu epidemiologic transversal asupra SM este cel realizat la San Antonio, ce a inclus 2930 de subiecți neselectați. Incidența obezității, DZ tip 2, scăderii toleranței la glucoză, HTA, hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie a fost de 54,3; 9,3; 11,1; 9,8; 10,3 și 9,2% respectiv. Prevalența aceluiași condiții, dar în formă izolată, a fost de 29% pentru obezitate, 1,3% pentru DZ tip 2, 1,5% pentru HTA, 1% pentru hipertrigliceridemie și 1,7% pentru hipercolesterolemie. Concluziile studiului relevă că variabilele SXM se găsesc mai frecvent asociate, decât izolat, și hiperinsulinismul, ca marker al insulino-resistenței, este elementul patogenetic comun al acestor condiții.

**Valoarea medico-socială.** Sindromul metabolic este reprezentat nozologic de „patologiile de civilizație” și anume din această cauză este mai răspândit în țările economic dezvoltate, unde poate atinge cca 20% din populație. Valoarea sa medico-sanitară e condiționată de o incidență cu mult mai înaltă (de 4,2 mai frecvent decât în populație) de dezvoltare la pacienții cu patologii vital periculoase – cele cardiovasculare. Ca marker poate fi folosită masa corporală scăzută la naștere, care și servește ca un indice de risc sporit de dezvoltare a insulino-resistenței. A fost demonstrat că riscul dezvoltării sindromului metabolic în caz de masă corporală scăzută a nou-născutului este considerabil marit, dacă părinții suferă de dereglări metabolice. Așadar, în copilărie și adolescență sindromul metabolic se manifestă prin ridicarea neînsemnată a nivelului tensiunii arteriale, creșterii moderate a masei corporale. Dislipidemiile practic nu se ivesc, dar în continuare se transformă în afectare aterosclerotică a organelor și a sistemelor.

**Aspecte patogenetice.** Luând în considerație datele contemporane IR se interpretează ca o dereglare primară, specifică și selectivă a acțiunii biologice a insulinei, care se manifestă prin scăderea asimilării glucozei de către țesuturi (preponderent de către mușchi striati), rezultând hiperglicemia cronică. Reieșind din cele expuse, IR se divizează în două categorii: ce sunt cauzate de insuficiența efectelor funcționale ale insulinei și condiționate de abundența concentrației sale în plazma sangvină. La categoria I pot fi repartizate dereglările metabolismului glucidic – glicemia matinală/dereglarea toleranței la glucoză și DZ; la categoria II – HTA, sindromul ovarelor polichistice la femei hiperandrogenice și acantosis nigricans. Caracterul selectiv al IR explică că unele efecte ale insulinei sunt păstrate, de exemplu reabsorbția Na în tubii renali sau influența asupra părții simpatice a sistemului nervos.

IR poate fi condiționată de factori ireversibili (dereglări primare) și reversibili (dereglări secundare).

La cei ireversibili sunt repartizați factorii genetici ai IR. Mutațiile pot atinge genele receptorului insulenic, a substratului receptorului insulenic, glicoproteinazele, lipazei hormonsensibile,  $\beta$ 3-adrenareceptorilor, TFN- $\alpha$ , proteina-1, care disociază fosforilarea și respirația tisulară.

La cele reversibile sunt repartizate: pubertatea, graviditatea, vârsta înaintată, folosirea hranei bogate în lipide, hipodinamia, stresul, alcoolul, fumatul, patologii endocrine (sindromul Cushing, acromegalia, ferocromocitomul, glucagonomul, tiretoxicoza, hiperparatiroidismul).

Mecanismele celulare ale IR pot fi variate: scăderea numărului receptorilor insulenic în primul rând pe membranele adipocitelor și în grad mai mic în țesutul muscular; modificarea structurii și funcției unor subunități ale receptorului, în particular scăderea activității tirozinchinazei, a receptorului insulenic; dereglarea activității transportatorilor intracelulari ai glucozei; dereglarea activității enzimelor metabolismului intercelular al glucozei (glicogensintetazei, piruvatdehidrogenazei) și alte efecte.

IR se dezvoltă treptat. Inițial în ficat și țesutul muscular, iar apoi pe fundalul acumulărilor abundente de țesut adipos în adipocite, cu creșterea dimensiunilor lor, se dezvoltă IR a țesutului adipos.

Așadar, HI timp mai îndelungat menține nivelul normal de glicemie în sânge și are un caracter compensator, provocând un șir de consecințe negative:

1. Dereglări ale metabolismului glucidic, argumentat prin faptul că cu timpul rezervele funcționale ale glandei pancreatice sunt epuizate și se dezvoltă HI, ceea ce duce la apariția glicemiei matinale/dereglarea toleranței la glucoză și DZ de tip II.

2. Dereglări de metabolism lipidic, manifestat prin afectarea în primul rând a sintezei lipoproteidelor în ficat. În rezultatul activării lipolizei, se formează o cantitate enormă de acizi grași liberi (AGL). În condițiile de hiperglicemie și HI, ficatul, care utilizează ca substrat energetic acizi grași, începe sinteza trigliceridelor din glucoză, care, la rândul său, este însoțită de creșterea VLDL și scăderea concentrației HDL. Are loc dezvoltarea dislipoproteinemiei aterogene, ce predispozează la manifestare rapidă și progresare a aterosclerozei și CPI, deoarece deficitul HDL scade capacitatea organismului de eliminare a surplusului de colesterol din patul vascular.

3. IR și HI compensatorie duc la dezvoltarea HTA, deoarece HI crește reabsorbția Na în tubii renali distali, reținând apa și în așa fel mărinde volumul de sânge circulant. În condițiile de HI crește activitatea de Na-H canalelor, scade activitatea Ca-Mg-ATP-azei, provocând acumularea ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  și Na în celulele musculare netede. Creșterea tensiunii



arteriale favorizează trecerea LDL în intima vasculară. Îngroşarea hipertrofică a intimei, asociată cu HTA, condiţionează reţinerea LDL şi dezvoltarea modificărilor aterosclerotice. Depunerile ateromatoase provoacă reacţii autoimune, deoarece acumularea lipidelor în peretele vascular este o acumulare străină.

4. Disfuncţia endoteliului în SM: în HG, la nivel de endoteliocite, se activează fermentul proteinchinaza-C, care favorizează permeabilitatea membranei celulare faţă de proteine şi dereglează relaxarea endoteliodependentă a vaselor. HI activează şi procesele de peroxidare, produsele căreia inhibă vasodilatarea endoteliodependentă a vaselor. Rezultatele cercetărilor experimentale ne relatează că un rol important patogenetic a stărilor hipertensive are insuficienţa acţiunii vasodilatatoare a NO de provenienţă endotelială. Probabil că anume insuficienţa de NO provoacă creşterea rezistenţei periferice şi modificarea reacţiei la factorii vasodilatatori, de exemplu acetilcolina. În caz de HTA, presiunea mecanică asupra pereţilor vasculari afectează arhitectonica celulelor endoteliale, creşterea permeabilităţii albuminice, sporirea secreţiei vasopresorului endotelina-1, reconstrucţia pereţilor vasculari. Dislipidemia intensifică expresia moleculelor adezive pe suprafaţa celulelor endoteliale, ceea ce iniţiază formarea ateroamelor. În aşa fel, toate stările enumerate contribuie la progresarea aterogenezei şi disfuncţia endotelială constituie o verigă importantă în dezvoltarea aterosclerozei asociate cu SM.

5. În SM se determină modificarea homeostazei, manifestată prin alterări de coagulare a sângelui, asociate de HI direct sau indirect. Este cunoscut că dereglarea coagulării spre creşterea coagulabilităţii contribuie la modificări aterogene ale metabolismului lipidic (îndeosebi creşterea concentraţiei fibrinogenului), care este apreciată ca factor important în dezvoltarea aterosclerozei. Se dereglează activitatea fibrinolitice a sângelui, deoarece HI contribuie la intensificarea sintezei factorului inhibitor al plasmिनogenului la nivelul ţesutului adipos, ce determină inhibarea fibrinolizei şi favorizează agregarea. Deşi fiecare manifestare a SM este cunoscută de mai mult timp, lipseşte o analiză integră şi o atitudine corectă a medicilor-clinicieni faţă de pacienţii cu SM. Posibil acest fapt este condiţionat de faptul că majoritatea medicilor consideră SM ca o asociere de dereglări metabolice şi/sau afecţiuni cu manifestări patologice, dintre care fac parte: obezitatea abdominală, IR şi HI, dislipidemia, HTA, DZ tip II, ateroscleroza, CI, dereglarea homeostazei, guta, microalbuminuria, steatoza hepatică şi sindromul de apnee obstructivă nocturnă.

**Obezitatea abdominală.** Mecanismul apariţiei insulinorezistenţei în obezitatea viscerală se explică prin faptul că adipocitele ţesutului intraabdomi-

nal sunt cu mult mai sensibile la acţiunea lipolitică a catecolaminelor şi mai puţin sensibile la acţiunea antilipolitică a insulinei. Ca urmare, din ţesutul adipos omental, mult crescut ca volum şi deosebit de susceptibil la lipoliză, se eliberează mari cantităţi de AGL, care ajung rapid, pe cale portală, în ficat. Majorarea conţinutului AGL în circulaţia portală şi apoi în cea periferică, are două efecte negative majore. Primul efect este inducerea insulinorezistenţei, prin competiţia dintre acizii graşi faţă de utilizarea glucozei în celulele insulinodependente. Scăderea captării periferice a glucozei antrenează o creştere glicemică suficientă pentru a stimula cronic secreţia de insulină cu inducerea hiperinsulinismului, caracteristic acestei tulburări. Al doilea efect constă în creşterea producţiei hepatice de VLDL, particule bogate în TG, precum şi majorarea neoglucogenezei hepatice, tulburări majore în SM.

**Hipertensiunea arterială.** Mecanismul hipertensinogen al hiperinsulinismului este pus în dependenţă de creşterea retenţiei de sodiu şi apă la nivelul tubilor contorţi distali, ca urmare a supresiei natriurezei, induse de insulină. Un rol semnificativ în geneza HTA din SXM îi revine sistemului nervos simpatic (SNS). Un şir de studii subliniază activitatea majoră a SNS la pacienţii hiperinsulinemici, ce are drept consecinţă vasoconstricţia şi creşterea rezistenţei vasculare periferice. Hiperinsulinismul poate stimula, de asemenea, proliferarea fibrelor netede şi producerea factorilor de creştere vasculară, sensibilizând muşchiul neted la efectele presoare ale angiotensinei-II. Totodată, stimulează şi eliberări excesive de noradrenalină, succesiv activării SNS. Insulina participă la reglarea mecanismelor transmembranare de transport al ionilor, cu ajutorul cărora se menţine cantitatea normală intracelulară de electroliţi şi pH-ul celulei în limitele fiziologice. Mărirea concentraţiei de insulină duce la stimularea antitransportului  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  transmembranar, ce e legat de intensificarea vitezei pătrunderii ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  în celulă şi mărirea pH-ului celular.

Insulina stimulează şi activitatea pompei  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP-aza, responsabilă de reglarea echilibrului intra- şi extracelular al ionilor de potasiu şi sodiu. Când această pompă devine rezistentă faţa de acţiunea insulinei, are loc mărirea concentraţiei intracelulare de  $\text{Na}^+$  şi micşorarea concentraţiei ionilor de  $\text{K}^+$  intracelular. S-a constatat că la persoanele cu insulinorezistenţă activitatea pompei ionice dependente de ATP- $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  este scăzută. Sub controlul insulinei se află şi pompa  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza, care împreună cu pompa  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ , joacă un rol esenţial în menţinerea concentraţiei optime a ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, inclusiv în celulele musculare netede ale vaselor. Dacă această



pompă devine nesensibilă la acțiunea insulinei, atunci crește concentrația  $Ca^{2+}$  intracelular, urmată de hiperreactivarea vaselor și, implicit, a HTA. Dereglarea activității  $Ca^{2+}$ -ATP-azei și mărirea concentrației  $Ca^{2+}$  intracelular au fost demonstrate în multe lucrări la subiecții insulinorezistenți, care includeau obezitatea și DZ tip 2.

**Corelația patogenetică dintre insulină și ateroscleroză.** Formarea plăcii aterosclerotice este explicată prin participarea insulinei, care contribuie la sinteza colesterolului în peretele vascular, inițiind proliferarea celulelor musculare netede și a fibroblaștilor. La cercetarea IR tisulare, la persoanele de vârstă medie, care nu au semne de HTA, DZ și cu masa corporală normală și suportă o formă de ateroscleroză asimptomatică a membrelor inferioare și/sau arterelor carotide, a fost stabilit că nivelul bazal și cel postprandial a insulinei în sânge au fost în limitele normei, dar sensibilitatea țesuturilor față de insulină a fost considerabil scăzută. Aceste date ne aduc la concluzia că anume IR are un rol important în patogeneza aterosclerozei. IR se combină cu dereglările metabolismului lipidic, manifestat prin creșterea concentrației trigliceridelor și scăderea concentrației Col-HDL în sânge. Sinteza lipoproteidelor este reglată de factori genetici, de exemplu dimensiunile particulelor LDL – locusul cromosomului 17q21.33, iar apoB-LDL – locusul cromosomului 18q21.32. HI amplifică sinteza lipidelor în ficat, concentrația VLDL și trigliceridelor în sânge crește. În rezultatul concentrației excesive a VLDL, creșterea concentrația LDL, care sunt recunoscute ca lipoproteide aterogene. Dereglarea funcției lipoproteidlipazei contribuie la diminuarea concentrației HDL în sânge, pentru formarea cărora sunt necesare apoproteinele și fosfolipidele ce sunt produse în procesul de hidroliză a VLDL și LDL.

**Interrelația: insulinorezistență – toleranță alterată la glucoză – diabet zaharat tip 2.** Creșterea glicemiei s-ar datora uneia din următoarele trei tulburări: a) captarea și utilizarea scăzută a glucozei la nivelul țesuturilor periferice insulinodependente, în special în mușchi și în adipocite; b) producerea prin neoglucogeneză și prin glicogenoliză a glucozei, cu eliberarea ei în cantități crescute în circulație; c) un răspuns  $\beta$  celular inadecvat, întârziat sau neproportional cu creșterea glicemică, care va acționa, în primul rând, asupra proceselor homeostatice glicemice hepatice controlate de insulină.

**Tulburări hemoreologice și ale fibrinolizei.** Complexitatea biochimică a SXM a devenit mai amplă pe măsura identificării unor factori metabolici noi, care corelează bine cu prezența insulinorezistenței. S-a demonstrat o asociere cu creșterea concentrației plasmatice a inhibitorului

activatorului plasminogenului I (PAI-1), precum și a activatorului plasminogenului tisular (t-PA), a factorului VII. Recent s-a adăugat și rolul factorilor VIII și XII. O influență o au și inhibitorii coagulării, proteina C și antitrombina III.

**Nivelurile patogenetice ale sindromului metabolic:**

*I. Nivelul metabolic* reflectă modificările metabolice primare ale glucidelor, cu dezvoltarea IR, HI, apariția glicemiei matinale/dereglarea toleranței la glucoză; metabolismul lipidelor asociat cu obezitatea abdominală, combinat cu concentrația crescută de AGL și hipertrigliceridemie; funcția proteinsintetică a ficatului, asociată cu concentrația mărită a LDL și VLDL; perturbarea metabolismelor menționate mai sus, însoțite de hiperandrogenemie la femei.

*II. Nivelul sistemic* completează modificările patologice prin intermediul capacităților reologice sangvine; modificările proprietăților reologice ale elementelor figurate și componenței chimice plasmei sangvine; dereglări ale sistemului de coagulare; modificările proprietăților celulelor endoteliale, perturbarea microcirculației sangvine în organe și țesuturi.

*III. Nivelul nozologic* include dezvoltarea aterosclerozei vasculare: HTA, DZ tip II; sindrom ovarilor polichistice etc.

*IV. Nivelul patologiei secundare și complicațiilor* întrunește cardiopatia ischemică, insuficiența renală cronică, dereglările patologice din diferite organe și sisteme.

**Concluzii.** SM este ansamblul tulburărilor metabolice (glucidic, lipidic, proteic etc.), care, în funcție de predispunerea individuală genetică și sub influența exteriori (scăderea activității fizice, stresul, alimentația excesivă etc.), pot favoriza dezvoltarea diferitelor patologii și, în particular, DZ tip II, HTA, obezitatea, ateroscleroza și complicațiile ce urmează, predominant cu caracter ischemic, totodată dezvoltarea gutei și steatozei nonalcoolice ale ficatului.

#### Bibliografie selectivă

1. Зота Е. Г. *Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза*. В: Вестник АНМ, № 2(2), 2005.
2. Нагорнев В. А., Анестиади В. X., Зота Е. Г. *Атерогенез*. Кишинэу-С.-Петербург, 2001.
3. Stratulat Silvia. *Aspectele patochimice în sindromul X metabolic*. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2003.
4. Nagornev V., Zota I. *Aterogeneza (cu aspecte celulo-moleculare)*. Editura Lumina, Chișinău, 1994.
5. Beleacov N.A., Ciubrieva S.I. *Sindromul metabolic și ateroscleroza*. În: Revista academică medicală, 2007, nr.1.
6. Haffner S. *Insulin and Blood Pressure in the San Antonio Heart Study: A Review*. In: Cardiovascular Risk Factors, 1993.

7. Fontbonne A., Charli A. *The Insulin resistance Syndrome and the Paris Prospective Study*. Cardiovascular Risk Factors, 1993, № 3.

8. Zimmet P., Sergentson S. *The epidemiology of diabete mellitus and its relationship with cardiovascular disease*. In: New aspect in diabetes. P.J. Lefebvre & E. Standl (Eds), de Gruyer, Berlin, 1992.

9. Borona E., Kiechl S., Willeit J. *Insulinoreistance: prospective results from the Bruneck Study*. In: Diabetes, 1998, vol. 47.

10. Barker D. J. P., Hales C. K., Fall C. H. D. et al. *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth*. In: Diabetologia, 1993, vol. 36.

11. Kuo M., Sarlund H., Salonen R. et al. *Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance*. In: Arterioscler. Thromb., 1991, vol. 11.

12. Lamarche B., Cantin B., Mauriege P. et al. *Variability in the risk of ischemic heart disease associated with moderate hypertriglyceridemia*. Quebec Cardiovascular Study. In: Circulation, 1999, vol. 100 (suppl.).

13. Karelis A. D., St-Pierre D. H., Conus F. et al. *Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know?* In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, vol. 89.

14. World Health Organization (WHO). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Report of a WHO Consultation, part 1: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva, Switzerland, WHO, 1999.

### Rezumat

Patologia cardiovasculară ocupă un loc dominant în structura morbidității. O influență negativă asupra vieții omului o are ritmul înalt al progresului științifico-tehologic, care reduce radical nivelul de activitate fizică, măjorează valoarea energetică a produselor alimentare și stresul cronic. Ca răspuns la aceste schimbări în viața societății, are loc creșterea numărului de oameni cu modificări patologice ale metabolismului la diferite nivele. Acestea au fost repartizate într-un grup de patologii numite „metabolice”, care favorizează dezvoltarea aterosclerozei. În acest

articol sunt reflectate aspectele epidemiologice ale sindromului metabolic (SM). În particular, în copilărie și adolescență aceste modificări sunt puțin observate (hipertensiune neînsemnată, masa corporală crescută, dislipidemie), dar ulterior provoacă leziuni aterosclerotice ale organelor și sistemelor.

### Summary

Cardiovascular diseases are becoming the leading cause of morbidity and mortality. Scientific and technological progress has had a negative impact on human life, by limiting physical activity while allowing high morbidity, by increasing the caloric value of foods and changing eating habits and by causing chronic stress. Among the natural consequences of scientific and technological progress is the great number of people suffering from metabolic disturbances, which has led to the separation of a special group of “metabolic” diseases resulting in accelerated development of atherosclerosis. Here we review the evidence for the epidemic character of metabolic syndrome incidence. In particular, the signs of metabolic syndrome in children and adolescents, such as mild blood pressure elevation, small increase of body mass and dyslipidemia, may seem virtually harmless, but later lead to atherosclerotic lesions.

### Резюме

Сердечно-сосудистая патология занимает доминирующее место в структуре заболеваемости. Негативное влияние на человеческую жизнь имеет чрезвычайно быстрое развитие научно-технического прогресса, который снизил уровень физической активности, увеличив энергетическую ценность продуктов питания и хронический стресс. В ответ на эти изменения, растет число людей с патологическими изменениями в обмене веществ на различных уровнях, которые в свою очередь были разделены на группы «метаболических» заболеваний, что в первую очередь способствует развитию атеросклероза. В этой статье описаны эпидемиологические аспекты метаболического синдрома (МС). В частности, в детском и подростковом возрасте эти изменения наблюдаются реже (незначительная гипертензия, повышенная масса тела, дислипидемия), но эти признаки являются предвестниками и причинами атеросклеротических поражений органов и систем.

## ANIVERSĂRI

**Savant, manager și medic practicant  
remarcabil în medicina urgentă  
și catastrofe  
(profesorul universitar  
Gheorghe Ciobanu la 60 de ani)**



Rolul determinant în recuperarea și menținerea sănătății bolnavilor cu stări urgente îi revine medicinei de urgență și catastrofe. Pentru a activa în acest domeniu, este necesară o mare erudiție în medicina contemporană și o responsabilitate civică înaltă. Fi-rește, de la conducătorul Serviciului de medicină urgentă și catastrofe se solicită multe sacrificii și capacități organizatorice, de consolidare a specialiștilor din diferite domenii în scopul acordării la timp a asistenței medicale calitative. Anume cu astfel de aptitudini este înzestrat pe deplin directorul general al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar Gheorghe Ciobanu.

Domnul Gheorghe Ciobanu s-a născut la 29 august 1951 în comuna Hâncești, raionul Fălești din Republica Moldova. În anul 1974 absolvește cu mențiune Facultatea de Medicină Generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

După facultate, pe parcursul a cinci ani, Gheorghe Ciobanu își consacră activitatea medicinei rurale, deținând succesiv funcțiile de medic intern urolog la

Spitalul Clinic Republican din or. Bălți (1974-1975), medic-urolog la Spitalul Raional Central Fălești (1975), medic-șef al spitalului de circumscripție din satul Catranâc, raionul Fălești (1975-1978), și de medic-șef al spitalului de circumscripție din satul Glinjeni, raionul Fălești (1978-1979).

Activând ca medic practicant, a conștientizat necesitatea de a-și perfecționa cunoștințele, de aceea, în anul 1979, susține cu succes examenele și este înmatriculat la secundariatul clinic la Catedra de chirurgie facultativă a Institutului de Medicină din orașul Harkov, Ucraina, iar în 1981 – la doctoratură, la aceeași catedră. Grație capacităților profesionale și manageriale deosebite, pe care le manifestă pe parcursul studiilor, a fost angajat în funcție de asistent universitar la catedră (1984-1991), fiind numit medic-șef al prestigiosului Spital Clinic Orășenesc nr. 11 din orașul Harkov, Ucraina, (1984-1991), fapt ce ne mărturisește despre nivelul și erudiția profesională înaltă și despre capacitățile sale manageriale deosebite. Concomitent, activează ca magistrul în medicina socială și sănătatea publică la World Health Organization, orașul Moscova, Rusia (1989-1990).

În anul 1983, domnul Gheorghe Ciobanu susține cu succes teza de doctor în medicină la specialitatea „Chirurgie” cu tema: „Dinamica indicatorilor reactivității imunologice a organismului la pacienții cu peritonită în funcție de stadiul maladiei și gradul de extindere a procesului în abdomen”, care a fost una dintre primele lucrări din fosta URSS cu asemenea complexitate. Autorul, studiind în dinamică indicatorii protecției specifice și nespecifice a organismului la pacienții cu peritonită, a perfecționat diagnosticul complicațiilor septico-purulente în perioada postoperatorie timpurie, a divizat și suplinit corecția oportună a dereglărilor imunologice ale organismului în funcție de gradul de extindere a procesului patologic în abdomen. Ca urmare, s-a ameliorat semnificativ tratamentul complex al acestui grup de pacienți.

Din anul 1991 până în prezent deține funcția de director general al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă din orașul Chișinău. Propunerea ex-ministrului sănătății, acad. Gheorghe Ghidirim, de a ocupa postul de medic-șef al Spitalului Clinic Orășenesc de Urgență din Chișinău i-a oferit doctorului în științe Gheorghe Ciobanu posibilitatea de a se reîntoarce din orașul Harkov la baștină. Cu revenirea în țară, dr. Gh. Ciobanu a reorganizat Serviciul de medicină urgentă, acțiune prin care a fost

începută o etapă nouă în activitatea serviciului, cu o ameliorare esențială a asistenței medicale.

Activând în funcția de director general al Centru-ului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, doctorul Gheorghe Ciobanu a acumulat un material științific de mare importanță referitor la manifestarea clinico-epidemiologică și managementul strategiilor urgențelor medico-chirurgicale, care a servit ca bază pentru teza sa de doctor habilitat „Evaluarea clinico-epidemiologică și managementul strategiilor urgențelor medico-chirurgicale în Republica Moldova”, pe care o susține cu brio în anul 2001 la specialitățile „Chirurgie” și „Medicină socială și management”.

Această lucrare a evaluat obiectiv prioritățile în reorganizarea și adaptarea serviciilor de urgență la necesitățile comunității, conducând la perfecționarea standardelor de acordare a asistenței medicale de urgență la etapa de prespitalizare și în departamentele de medicină de urgență; la stabilirea normelor de investigații obligatorii și a volumului de asistență de urgență necesare pentru stabilirea promptă a diagnosticului; la stabilizarea funcțiilor vitale, asigurarea asistenței de urgență la locul solicitării, în timpul transportării și în departamentele de medicină de urgență; la uniformizarea nivelului și calității prestării serviciilor de asistență medicală de urgență pe întreg teritoriul republicii, care asigură echitatea socială privind accesul populației rurale și urbane la acest tip de asistență medicală.

Analiza profundă a epidemiologiei și managementului strategiilor urgențelor medico-chirurgicale a generat ideea că fără un suport științific și fără perfecționarea cadrelor din domeniu nu este posibilă eficientizarea de mai departe a Serviciului de urgență și catastrofe.

Unul dintre primii pași întreprinși în această ordine de idei a fost argumentarea și fondarea de către prof. univ. Gheorghe Ciobanu în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în anul 1993, a Catedrei de Urgențe Medicale, al cărei șef este până în prezent. Următorul pas a fost crearea laboratoarelor științifice.

Profesorul universitar Gheorghe Ciobanu este autorul principal și participă activ la implementarea în practica medicală a reformării Serviciului prespitalicesc de urgență din Republica Moldova, Programului Național de dezvoltare a Asistenței Medicale de Urgență în Republica Moldova pe anii 1999-2003, Programului de Stat privind dezvoltarea serviciului de asistență medicală urgentă pentru anii 2006-2010 și a ordinelor de directivă ale Ministerului Sănătății în domeniul medicinei de urgență.

Principiile de reorganizare și fortificare a serviciului prespitalicesc de asistență medicală urgentă,

elaborate de profesorul universitar Gheorghe Ciobanu, se încadrează în prevederile Strategiei și Politicii Naționale de Sănătate din Republica Moldova și sunt expuse în multiplele ghiduri practice și monografii.

Ultimele două monografii ale prof. univ. Gh. Ciobanu „Managementul serviciului de urgență în sistemul sănătății publice al Republicii Moldova” și „Șocol” au o importanță semnificativă pentru știința și practica medicală. Monografia „Managementul serviciului de urgență în sistemul sănătății publice al Republicii Moldova” (2011) reprezintă un material didactic amplu, bazat pe rezultatele activității științifico-practice a savantului, medicului și profesorului Gheorghe Ciobanu. Lucrarea este destinată pentru pregătirea universitară, postuniversitară și de masterat a specialiștilor în medicina socială și managementul sanitar. Monografia „Șocol” (2011) este un instrument de lucru, care contribuie la salvarea vieților omenești, pentru studenții, rezidenții și specialiștii cu experiență din diferite domenii și, în special, pentru medicii de urgență și de terapie intensivă care se confruntă frecvent cu problema șocului.

Lucrarea include rezultatele noi ale cercetărilor științifice clinice și fundamentale în domeniul șocului, dominate de complexitatea reacției postagresive și a răspunsului inflamator sistemic, de complexitatea impresionantă a corelațiilor dintre verigile fiziopatologice implicate în feedbackuri numeroase. Autorul expune cu lux de amănunte definiția și terminologia, etiologia, epidemiologia și fiziopatologia, manifestările clinice și managementul la etapa de prespital, în departamentul de medicină urgentă și în serviciile de terapie intensivă a diferitelor forme de șoc: hipovolemice (hemoragice și traumatic), septic, anafilactic, cardiogen.

Pe parcursul activității științifice, manageriale și didactice, doctorul habilitat în medicină Gh. Ciobanu s-a prezentat ca specialist de înaltă calificare, dând dovadă de cunoștințe vaste și de mare valoare în domeniul medicinei de urgență, de responsabilitate, exigență și spirit de inițiativă. Despre activitatea fructuoasă științifică, didactică, managerială și consacrarea pe deplin profesiei mărturisește pregătirea și editarea a 180 de lucrări științifice, 6 monografii, 5 manuale, a 20 ghiduri și indicații metodice.

Grație activității sale științifice și organizatorice, profesorul universitar Gheorghe Ciobanu a devenit un savant și manager celebru, recunoscut nu numai la noi în țară, dar și peste hotarele ei. Drept dovadă servește desemnarea Dumnealui ca specialist principal al Ministerului Sănătății în medicina de urgență și catastrofe, președinte al Societății științifico-practice de medicină de urgență și catastrofe din Republica Moldova, președinte al Comisiei de atestare a medi-



rilor de urgență din RM, președinte al Filialei Uniunii Medicale Balcanice din RM, președinte al Săptămânii a XXVII-a și a XXX-a a Uniunii Medicale Balcanice, președinte al Primului Congres în Medicina de Urgență din RM, membru de Onoare al Consiliului Național Român de Resuscitare, membru al colegiilor de redacție ale revistelor „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale)”, „Curierul Medical” și „Archives of the Balkan Medical Union” etc.

Pentru merite deosebite în dezvoltarea medicinei și rezultate remarcabile în activitatea profesională, în anul 1990 i s-a conferit titlul „Eminent al Ocrotirii Sănătății din URSS”; în 2009 a fost decorat cu Marea Medalie a Academiei de Științe Medicale din Franța, iar în 2011 – cu Medalia Academiei de Științe din Moldova „Dimitrie Cantemir”.

A parcurge așa o cale profesională de succes – de la medic-urolog intern până la director general al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgență –, fără un sprijin și o vorbă bună la momentul potrivit din partea responsabililor de perfecționarea cadrelor în acea perioadă, a-și făuri de sine stătător destinul cu atâta succes a fost posibil numai și numai grație aptitudinilor sale deosebite și muncii asidue de zi cu zi.

Pentru cei ce activează la Academia de Științe a Moldovei și în cadrul Secției de Științe Medicale, este indiscutabil faptul că Domnia Sa a devenit un savant celebru în medicina de urgență și catastrofe. Noi apreciem înalt realizările deosebite ale profesorului universitar Gheorghe Ciobanu atât în domeniul științei, cât și în management. Vârsta de 60 de ani, conform studiilor Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie, este vârsta de înflorire a intelectului și inteligenței, de aceea comunitatea științifică speră și este sigură că în următorii ani se va bucura de noile realizări importante ale savantului.

În numele Academiei de Științe a Moldovei, al Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică, Secției de Științe Medicale și al întregii comunități științifice exprimăm cele mai sincere sentimente de înaltă apreciere a activității profesionale a profesorului universitar Gheorghe Ciobanu și-i dorim mulți ani, sănătate, o stare spirituală și morală foarte bună, noi succese în dezvoltarea științei medicale.

Prim-vicepreședinte al AȘM,  
academician **Teodor Furdui**;  
Academician, coordonator al Secției  
de Științe Medicale a AȘM,  
membru corespondent **Stanislav Groppa**;  
cercetător științific superior al Secției  
de Științe Medicale a AȘM,  
doctor în medicină **Leonid Chișlaru**

## Рекомендări 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 tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

## 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;
  - v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
  - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
  - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для 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 А4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

## Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
  - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
  - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
  - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
  - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
  - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista 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 Țîbîrnă**, academician,  
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

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

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

**3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

**4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

**5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciochină**, director

**6. IMSP Institutul de Cardiologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

**7. IMSP Institutul Oncologic.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

**8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.**

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ion Iliciuc**, profesor universitar, director

**9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 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.

Bun de tipar 10.09.2011

Coli de tipar 45,0

Format 60x84/8

Tiraj 250

Comanda 60

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei  
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8